



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : <b>C12N 15/12, 15/11, 15/85, 5/10, C07K 14/47, 19/00, C12Q 1/68, A61K 38/17, 39/395, 48/00</b>		<b>A2</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/23611</b> (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>3. Juli 1997 (03.07.97)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/DE96/02494</b> (22) Internationales Anmeldedatum: <b>20. December 1996 (20.12.96)</b> (30) Prioritätsdaten: <b>195 48 122.4 21. December 1995 (21.12.95) DE</b> (71)(72) Anmelder und Erfinder: <b>BULLERDIEK, Jörn [DE/DE]; Weißdornpfad 14, D-28355 Bremen (DE).</b> (74) Anwalt: <b>WINKLER, Andreas; Boehmert &amp; Boehmert, Holler-allee 32, D-28209 Bremen (DE).</b>	(81) Bestimmungsstaaten: <b>AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b>  Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>		

(54) Title: **NUCLEIC ACID SEQUENCES OF GENES OF THE HIGH MOBILITY GROUP PROTEINS AND USES THEREOF**  
(54) Bezeichnung: **NUKLEINSÄURESEQUENZEN VON GENEN DER HIGH MOBILITY GROUP PROTEINE SOWIE VERWENDUNGEN DERSELBEN**

(57) Abstract

The invention relates to DNA sequences, the use thereof and the use of DNA sequences of the MAG genes or high mobility group protein genes, agents for treating various disorders including tumour disorders, for influencing vascular development and for contraception and tissue regeneration, and to suitable kits and procedures. The specified sequences, agents, applications, kits and procedures allow a specific action on molecular mechanisms common to various disorders, vascular development, contraception and tissue regeneration. This reduces the drawbacks normally observed with agents and procedures of this type.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft DNA-Sequenzen, deren Verwendung sowie die Verwendung von DNA-Sequenzen der MAG-Gene bzw. von Genen der High Mobility Group Proteine, Mittel zur Behandlung verschiedener Krankheiten, einschließlich Tumorerkrankungen, zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung sowie zur Kontrazeption und Geweberegeneration und entsprechende Kits und Verfahren. Mit den genannten Sequenzen, Mitteln, Verwendungen, Kits und Verfahren wird eine spezifische Beeinflussung von molekularen Mechanismen möglich, die verschiedenen Krankheiten, der Gefäßentwicklung, der Kontrazeption und der Geweberegeneration gemeinsam zugrundeliegen. Damit verringern sich die bei entsprechenden Mitteln oder Verfahren sonst zu beobachtenden Nachteile.

B3

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Amenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LU	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MD	Republik Moldau	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
EE	Estland	ML	Mali	UG	Uganda
ES	Spanien	MN	Mongolei	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MR	Mauretanien	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MW	Malawi	VN	Vietnam
GA	Gabon				

---

Nukleinsäuresequenzen von Genen der High Mobility Group Proteine sowie Verwendungen derselben

---

Die vorliegende Erfindung betrifft

DNA-Sequenzen, deren Verwendung sowie die Verwendung von DNA-Sequenzen der MAG-Gene bzw. von Genen der High Mobility Group Proteine, Mittel zur Behandlung verschiedener Krankheiten sowie zur Kontrazeption und Gewebegeneration und entsprechende Kits und Verfahren.

Bei der Untersuchung der molekularen Basis des beim Wachstum benigner und maligner Tumoren zu Tage tretenden aberranten Zellwachstums konnten Gene identifiziert werden, die als MAG-Gene (multiple-tumor aberration growth genes) bezeichnet werden, zu denen die Gene der High Mobility Group-Proteine (HMG-Gene) zählen.

Die Gene der High Mobility Group-Proteine, wie z.B. das beim Menschen auf Chromosom 12 lokalisierte HMGI-C-Gen sowie das auf Chromosom 6 lokalisierte HMGI-Y-Gen, das unter den bisher bekannten HMG-Genen zu HMGI-C den relativ höchsten Homologiegrad aufweist, verfügen normalerweise über Teile, die für DNA-bindende Anteile der Proteine und solche, die für Protein-bindende Anteile codieren.

Durch Untersuchungen von Schoenmakers (Schoenmakers et al., Nature Genet 10:436-444 (1995)) wurde gezeigt, daß Mutationen des HMGI-C-Gens mit hoher Wahrscheinlichkeit ursächlich der Entstehung vieler gutartiger menschlicher Tumoren zugrunde liegen, wozu Gruppen der folgenden Tumoren gehören: Uterus-Leiomyome, Lipome, pleomorphe Adenome der Kopfspeicheldrüse, Endometriumpolypen, Hamarto-Chondrome der Lunge, aggressive Angiomyxome und Fibroadenome der Mamma.

Mit Ausnahme der pleomorphen Adenome sind alle betroffenen Tumoren mesenchymalen Ursprungs oder enthalten mesenchymale Anteile, die als monoklonal eingestuft werden. Das pleomorphe Adenom wird inzwischen überwiegend als epithelialer Tumor angesehen, obwohl seine Histogenese noch immer nicht eindeutig geklärt ist und auch eine Beteiligung mesenchymaler Zellen an der Tumorentstehung diskutiert wurde. Viele der Tumoren zeigen gelegentlich oder sogar regelhaft mesenchymale Metaplasien. Auffällig ist auch das Vorkommen myxoiden Knorpels in vielen der Tumoren, charakteristisch z.B. bei den Hamarto-Chondromen der Lunge und den pleomorphen Adenomen.

Für die Gruppe der Lipome wurden die Befunde von Schoenmakers (Schoenmakers et al., Nature Genet 10:436-444 (1995)) inzwischen von Ashar (Ashar et al., Cell 82:57-65 (1995)) bestätigt. Die Mutationen, die sich zytogenetisch als strukturelle Chromosomenaberrationen der Region q14-15 des Chromosoms 12 manifestieren können, lassen sich mit den Methoden der Polyme-



- 3 -

rase Kettenreaktion zur schnellen Amplifizierung von 3' cDNA-Enden (3'RACE PCR) oder/und der Fluoreszenz in situ-Hybridisierung nachweisen. Man findet dabei, daß oft Brüche im dritten, wesentlich seltener auch im vierten Intron des HMGI-C-Gens stattfinden. Durch Brüche wird der 3' gelegene Teile des Gens von dessen ursprünglicher Sequenz abgetrennt und durch eine sog. ektopisch DNA-Sequenz ersetzt. Solche ektopischen Sequenzen stammen offenbar oft von anderen Genen. Das Fusionsgen der ektopischen Sequenz mit Teilen des HMGI-C, die für die DNA-bindenden Anteile codieren, verbleibt auf dem entstehenden Derivat des Chromosoms 12 und wird als Fusionstranskript in den Zellen zusammen mit dem ursprünglichen Transkript exprimiert. Es ist nicht bekannt, ob schon eine Expression des Gens, z.B. ausgelöst durch die Verlagerung eines Enhancers in den Bereich des Gens, allein zur Tumorentstehung führen kann.

Bemerkenswerterweise haben viele der o.g. Tumoren Untergruppen, für die Chromosomenveränderungen der Bande 6p21 charakteristisch sind. In dieser Bande ist das Gen für das HMGI-Y lokalisiert, das, wie oben bereits erwähnt, unter den bisher bekannten HMG-Genen den höchsten Homologiegrad zum HMGI-C-Gen aufweist, so daß Mutationen dieses Gens ebenfalls eine Rolle bei vielen der genannten Tumoren spielen könnten.

Die im Stand der Technik beschriebenen Mittel zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, d.h. (Neo-)Angiogenese, (Neo-)Vaskularisierung und Tumorangiogenese, zur Prävention der Erblindung infolge Neo-Vaskularisierung, wie sie z.B. bei Diabetes mellitus auftritt, und zur Behandlung von Endometriose, zur Kontrazeption und zur Geweberegeneration zeichnen sich dadurch aus, daß sie letztendlich über einen indirekten Mechanismus ihre jeweiligen Wirkung entfalten.

Unter einem indirektem Mechanismus ist dabei zu verstehen, daß das jeweilige Mittel selbst oder bereits durch dieses Mittel

gebildete/aktivierte Effektormoleküle auf die Zielzellen, unter Umständen unter Verwendung von Rezeptoren oder mehr oder weniger spezifischen rezeptorähnlichen Strukturen, einwirken und in das zelluläre Geschehen eingreifen, ohne jedoch selbst eine ihrer Struktur inhärente Spezifität in sich zu tragen, die es erlauben würde, die Translation und bzw. oder Transkription der für das jeweilige Phänomen oder Krankheitsbild verantwortlichen Gene bzw. Sequenzen zu beeinflussen.

Aus diesem Mechanismus lassen sich eine Reihe grundsätzlicher Nachteile ableiten. Aufgrund unspezifischer Aufnahmemechanismen oder von Kreuzreaktivitäten der Rezeptoren bzw. rezeptorähnlichen Strukturen, kommt es regelmäßig zu einer Aufnahme der besagten Mittel in andere Gewebe als die Zielgewebe bzw. Zielzellen. Infolgedessen ist mit unspezifischen Wirkorten, und damit verbunden, zum Teil nicht unerheblichen Nebenwirkungen zu rechnen. Darüber hinaus kommt es aufgrund der Einflußnahme des besagten Mittels auf die in den Zellen ablaufenden Reaktionen zu einer zum Teil nicht unerheblichen Störung, was im Falle der Zielzelle unter Umständen, jedoch nicht notwendigerweise, zum erwünschten Effekt führt.

Ganz besonders problematisch gestaltet sich die Beeinflussung der Gefäßentwicklung mit Mitteln nach dem Stand der Technik. Neben der Hoffnung auf Selbstheilung sind in der Praxis Verpflanzungen von Gefäßen die derzeit übliche Praxis. Dabei ist die Verfügbarkeit geeigneter Gefäße ein grundsätzliches Problem.

Eine Beeinflussung der Gefäßentwicklung im Sinne einer Unterbindung der Tumorangiogenese ist mit Blick auf eine wirksame Krebstherapie ein erfolgversprechender Ansatzpunkt, dem unter Verwendung geeigneter, allerdings typischerweise systemisch wirkender Mittel nachgegangen wird. Die Verwendung derartiger systemischer Mittel geht jedoch aus den oben angeführten Grün-

den mit den entsprechenden nachteiligen Wirkungen einher, wie sie auch aus der in ähnlicher Weise unspezifischen Strahlentherapie resultieren.

Die Ursachen für den Verlust der Sehkraft sind ausgesprochen vielfältig und eine entsprechende Anzahl von Therapeutika ist derzeit erhältlich. Es ist bekannt, daß bei Patienten mit Diabetes mellitus eine Beeinträchtigung des Sehvermögens infolge Neo-Vaskularisierung eintritt, die zu einem vollständigen Erblinden führen kann. Zwar kann mit der Behandlung des Diabetes mellitus grundsätzlich eine positive Beeinflussung der Beeinträchtigung des Sehvermögens erreicht werden, es besteht jedoch ein dringender Bedarf an einem Mittel, das unabhängig von der Therapie zur Behandlung von Diabetes mellitus spezifisch die Behandlung oder Verhinderung des Erblindens infolge Neo-Vaskularisierung erlaubt.

Die mit der Verwendung von hormonalen Mitteln zur Kontrazeption einhergehenden Nebenwirkungen sind hinlänglich bekannt und bestehen trotz großer Bemühungen seitens der pharmazeutischen Industrie nach wie vor. Ein zentrales Problem im Zusammenhang mit der Entwicklung oraler Kontrazeptiva ist sicherlich auch darin zu sehen, daß nach wie vor ein Bedarf für ein verträgliches und zuverlässiges Mittel besteht, das die Schwangerschaft nach erfolgter Nidation des befruchteten Eis unterbricht.

Schließlich ist die Regeneration von Gewebe ein nach wie vor weitestgehend ungelöstes Problem, trotz aller vor allen Dingen im Bereich der Züchtung von Haut erzielten Erfolge. Typischerweise werden komplexe Nährlösungen verwendet, um zumindestens einige Gewebe zu regenerieren. Die Reproduzierbarkeit ist jedoch oft infolge der verwendeten Komplexmedien bzw. komplexen Medienzusätze nicht immer gewährleistet, wobei komplexe Medien bzw. Medienzusätze deshalb notwendig sind, weil eine gezielte

Zugabe einzelner Faktoren in den seltensten Fällen zum Erfolg führt. Selbst wenn einzelne Verbindungen bekannt sind, die eine Regeneration des betreffenden Gewebes in erwünschter Weise ermöglichen, ist auch hier aufgrund des indirekten Wirkmechanismus derartiger Verbindungen mit weiteren, unter Umständen nicht gewünschten Nebenwirkungen zu rechnen. Darüber hinaus kann eine nicht unerhebliche Gefahr sowohl für die mit der Geweberegeneration betraute Person als auch für den Patienten, der letztendlich das regenerierte Gewebe erhalten soll, von den zur Gewinnung der erforderlichen Faktoren verwendeten biologischen Quellen ausgehen.

Die Behandlung von Tumorerkrankungen stellt nach wie vor eines der größten Probleme der Medizin dar. Trotz großer Anstrengungen ist die Anzahl spezifischer Therapieansätzen sehr gering und oft stellen Chemo- und/oder Strahlentherapie die einzigen Möglichkeiten dar, die jedoch mit Nebenwirkungen verbunden sind, die die Therapie als solches oft grundsätzlich in Frage stellen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, DNA-Sequenzen zu beschreiben und zur Verfügung zu stellen, die beispielsweise geeignet sind, Mittel breitzustellen zur Behandlung von Krankheiten oder zur Einflußnahme auf biologische Systeme unter Verringerung der ansonsten üblicherweise auftretenden Nebenwirkungen.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist das Aufzeigen neuer Verwendungen von Sequenzen der MAG-Gene bzw. der Gene der High Mobility Group Proteine mit dem Ziel der Bereitstellung von Mitteln zur spezifischen Behandlung von Krankheiten oder Einflußnahme auf biologische Systeme unter Verringerung der ansonsten üblicherweise auftretenden Nebenwirkungen.

- 7 -

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe gelöst durch eine DNA Sequenz, die durch mindestens eine Sequenz wie dargestellt in den Figuren 1 bis 19 gekennzeichnet ist.

In einer Ausführungsform ist vorgesehen, daß die DNA Sequenz teilweise oder ganz derjenigen des HMGI-C-Gens entspricht.

In einer weiteren Ausführungsform sind Teile der in den Figuren 1 bis 19 dargestellten Sequenzen ein Teil der DNA-Sequenz des HMGI-C-Gens.

Es kann dabei vorgesehen sein, daß die DNA Sequenz gegenüber den in den Figuren 1 bis 19 dargestellten Sequenzen mutiert ist.

Die Erfindung schlägt vor, daß die DNA Sequenz die im wesentlichen gleiche Sequenz aufweist, wie die in den Figuren 1 bis 19 dargestellten Sequenzen, einschließlich des jeweiligen komplementären Stranges und modifizierter Versionen beider Stränge.

In einer Alternative ist vorgesehen, daß die DNA-Sequenz eine im wesentlichen funktionell gleiche Nukleinsäuresequenz wie die in den Figuren 1 bis 19 dargestellten Sequenzen aufweist.

In einer Ausführungsform weist die erfindungsgemäße DNA-Sequenz mindestens eine Sequenz auf, die für einen DNA-bindenden Anteil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

In einer Alternative ist vorgesehen, daß die erfindungsgemäße Sequenz keine Sequenz aufweist, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die erfindungsgemäße Sequenz eine oder mehrere Sequenzen  $S_r$  aufweist, die diejenige Sequenz, bzw. diejenigen Sequenzen ersetzt/ersetzen oder ergänzt/ergänzen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert/codieren.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Sequenz  $S_r$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die andere Sequenzen des menschlichen Genoms, Sequenzen anderer (Spender-)Organismen und artifizielle Sequenzen und Kombinationen davon umfaßt.

In einer Alternative ist vorgesehen, daß die in den Figuren 1 bis 19 dargestellten Sequenzen aberrante Transkripte des HMGI-C-Gens sind.

Die oben bezeichneten Sequenzen werden im folgenden als Sequenzen  $S_{AT}$  bezeichnet.

Weiterhin betrifft die Erfindung einen Expressionsvektor, der mindestens einen Transkriptionspromotor umfaßt, dem flußabwärts mindestens eine der Sequenzen  $S_{AT}$  folgt.

Darüber hinaus betrifft die Erfindung eine Wirtszelle, die mit einem erfindungsgemäßen Expressionsvektor transfiziert oder transformiert ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Wirtszelle eine prokaryontische Zelle.

In einer weiteren Ausführungsform ist die Wirtszelle eine eukaryontische Zelle.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die eukaryontische Zelle eine Hefezelle.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform ist die eukaryontische Zelle eine Säugerzelle.

Darüberhinaus betrifft die Erfindung ein Protein, das ein Translationsprodukt einer oder mehrerer der Sequenzen  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, ist, und wobei das Translationsprodukt nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt.

Die Erfindung betrifft unter Lösung der Aufgabe in einem weiteren Aspekt die Verwendung mindestens einer der erfindungsgemäßen Sequenzen  $S_{AT}$  zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung.

Die Erfindung betrifft in einem weiteren die Aufgabe lösenden Aspekt die Verwendung eines MAG-Gens zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung.

Ein anderer die Aufgabe lösender Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einem High Mobility Group Protein-Gen zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß das High Mobility Group Protein-Gen aus der Gruppe ausgewählt ist, die das HMGI-C-Gen und das HMGI-Y-Gen umfaßt.

Die obengenannten Gene bzw. Gruppen von Genen werden im folgenden als Gene  $G_0$  bezeichnet.

Es kann vorgesehen sein, daß Sequenzen verwendet werden mit essentiell gleicher Nukleinsäuresequenz wie die Gene  $G_G$ .

In einer Alternative können Sequenzen verwendet werden mit im wesentlichen funktionell gleicher Nukleinsäuresequenz wie diejenige der Gene  $G_G$ .

Die oben definierten Sequenzen werden zusammen mit den ebenfalls oben definierten Genen  $G_G$  fortan als Sequenzen  $S_G$  bezeichnet.

In einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Sequenzen  $S_G$  mindestens eine Sequenz aufweisen, die für einen DNA-bindenden Anteil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

In einer weiteren Alternative der Erfindung ist vorgesehen, daß die erfindungsgemäßen Sequenzen  $S_G$  und Derivate davon keine Sequenz aufweisen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß die Sequenzen  $S_G$  oder erfindungsgemäße Derivate davon eine oder mehrere Sequenzen  $S_r$  aufweisen, die diejenige Sequenz bzw. diejenigen Sequenzen ersetzt/ersetzen oder ergänzt/ergänzen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codieren.

Dabei ist möglich, daß die Sequenz  $S_r$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die andere Sequenzen des menschlichen Genoms, Sequenzen anderer (Spender-)Organismen und artifizielle Sequenzen und Kombinationen davon umfaßt.



In einer Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Sequenzen  $S_{AT}$  und  $S_G$ , sowie erfindungsgemäße Derivate davon, als Doppelstrang und/oder codierender und/oder nicht-codierender Einzelstrang und/oder cDNA vorliegen.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß die Sequenzen  $S_{AT}$  und  $S_G$ , sowie erfindungsgemäße Derivate davon, nativ und/ oder mutiert und/oder fragmentiert oder nicht fragmentiert vorliegen.

In einer Ausführungsform der Erfindung können die Sequenzen  $S_{AT}$  und  $S_G$ , sowie erfindungsgemäße Derivate davon, mindestens einen Promotor und/oder mindestens ein Enhancer-Element und/oder mindestens ein Transkriptionsterminationselement und/oder mindestens ein Resistenzgen und/oder mindestens ein anderes Markierungsgen aufweisen.

In einer Ausführungsform liegt mindestens eine der Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_G$ , oder erfindungsgemäße Derivate davon, in einem Wirtssystem cloniert vor.

Dabei ist vorgesehen, daß die Sequenzen  $S_{AT}$  und  $S_G$ , sowie erfindungsgemäße Derivate davon, in mindestens einer Kopie vorliegen.

Die oben angeführten Gene  $G_G$ , die Sequenzen  $S_G$  sowie die davon abgeleiteten Sequenzen bzw. die verschiedenen Ausführungsformen werden im folgenden als Sequenzen  $S_T$  bezeichnet.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe gelöst durch ein Mittel zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, das mindestens ein Mittel  $M_S$  umfaßt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die sense DNA, sense RNA, sense cDNA, antisense DNA, antisense RNA und antisense cDNA und Kombinationen davon, als Einzelstrang und/oder als Doppelstrang, umfaßt.

Es kann vorgesehen sein, daß die Sequenz(en) des Mittels  $M_S$  bzw. der Mittel  $M_S$  nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

In einer bevorzugten Ausführungsform korrespondiert die Sequenz des Mittels  $M_S$ /der Mittel  $M_S$  zu einer Sequenz/den Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder dem entsprechenden Transkript bzw. den entsprechenden Transkripten, das/die nativ oder mutiert, vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

Die oben angegebenen, aus der Nukleinsäuren umfassenden Gruppe ausgewählten Mittel werden im folgenden als Mittel  $M_{MAKS}$  bezeichnet.

Weiterhin wird die Aufgabe erfindungsgemäß gelöst durch ein Mittel zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, das mindestens ein Mittel  $M_p$  umfaßt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die polyklonale Antikörper, monoklonale Antikörper und Fragmente und Derivate derselben umfaßt.

Dabei ist besonders bevorzugt, wenn das Mittel  $M_p$  gegen eine Sequenz/die Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder das entsprechende Transkriptionsprodukt/die entsprechenden Transkriptionsprodukte gerichtet ist, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel  $M_p$  gerichtet gegen ein oder mehrere Translationsprodukte einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder gly-

cosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

Weiterhin ist es im Rahmen der vorliegenden Erfindung, daß das erfindungsgemäße Mittel  $M_p$  gegen einen Antikörper oder ein Fragment desselben gerichtet ist, der seinerseits gerichtet ist gegen eine Sequenz/die Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder das entsprechende Transkriptionsprodukt/die entsprechenden Transkriptionsprodukte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß das erfindungsgemäße Mittel  $M_p$  gegen einen Antikörper oder ein Fragment desselben gerichtet ist, der seinerseits gerichtet ist gegen ein oder mehrere Translationsprodukte einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. deren entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

Die oben angegebenen, aus der Antikörper und Fragmente und Derivate derselben umfassenden Gruppe ausgewählten Mittel werden im folgenden als Mittel  $M_{MAKP}$  bezeichnet.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe weiterhin gelöst durch ein Mittel zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, das mindestens ein Translationsprodukt einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorlie-

- 14 -

gen, umfaßt, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/ oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/ vorliegen.

Das oben beschriebene Translationsprodukt wird im folgenden als Translationsprodukt TP bezeichnet.

Schließlich wird die Aufgabe gelöst durch ein erfindungsgemäßes Mittel zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, das mindestens einen Expressionsinhibitor und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel umfaßt.

Besonders bevorzugt ist dabei, wenn der Expressionsinhibitor und/oder das die Expression stimulierende Mittel eine für eine Sequenz oder mehrere der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$ , verglichen mit anderen Genen des betreffenden genetischen Systems, erhöhte Spezifität aufweist.

Ganz besonders bevorzugt ist dabei, wenn der Expressionsinhibitor und/oder das die Expression stimulierende Mittel spezifisch ist für eine Sequenz oder mehrere der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$ .

Der oben beschriebene Expressionsinhibitor wird im folgenden als Expressionsinhibitor I und das oben beschriebene, die Expression stimulierende Mittel als das die Expression stimulierende Mittel ES bezeichnet.

Eine erfindungsgemäße Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung betrifft die Angiogenese.

- 15 -

Besonders bevorzugt ist, wenn die Angiogenese verringert und/oder unterbunden wird.

Alternativ kann vorgesehen sein, daß die Angiogenese stimuliert wird.

Inbesondere bevorzugt ist eine Ausführungsform, bei der die Beeinflussung der Gefäßentwicklung die Tumorangio-genese betrifft.

Weiterhin betrifft eine erfindungsgemäße Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung die Vaskularisierung.

Besonders bevorzugt ist dabei eine Ausführungsform, bei der die Vaskularisierung stimuliert wird.

In einer Alternative kann die Vaskularisierung verringert oder unterbunden werden.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Behandlung und/oder Vermeidung von Erblindenden infolge Neo-Vaskularisierung unter Verwendung mindestens eines der erfindungsgemäßen Mittel zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung.

Schließlich betrifft ein weiterer Aspekt der Erfindung die Verbesserung der Gefäßversorgung von infarktgeschädigtem Herzmuskelgewebe unter Verwendung mindestens eines der erfindungsgemäßen Mittel zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung.

Es kann vorgesehen sein, daß die erfindungsgemäßen Verwendungen beim Menschen und/oder bei Tieren erfolgen.

Weiterhin ist die Verwendung zur therapeutischen und/oder diagnostischen Anwendung beim Menschen und/oder bei Tieren vor-

gesehen.

Weiterhin kann die Verwendung in vitro zur Anwendung gelangen.

Bei einer weiteren erfindungsgemäßen Verwendung mindestens eines der erfindungsgemäßen Mittel ist die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur therapeutischen und/oder diagnostischen Anwendung bei der Beeinflussung der Gefäßentwicklung vorgesehen.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung einen Kit zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, der mindestens ein Mittel  $M_{MAKS}$  und/oder ein Mittel  $M_{MAKP}$  enthält.

Es ist möglich, daß ein Kit mindestens ein Translationsprodukt einer oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/ oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, enthalten ist, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder chemisch nicht modifiziert vorliegt/vorliegen.

In einer Ausführungsform des Kits ist mindestens ein Expressionsinhibitor I und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel ES enthalten.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß in dem Kit mindestens ein Mittel  $M_{MAKS}$  und/oder mindestens ein Mittel  $M_{MAKP}$  und/oder mindestens ein Translationsprodukt TP und/ oder mindestens ein Expressionsinhibitor I und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel ES enthalten

ist.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform kann der Kit zur Beeinflussung der Tumorangiogenese verwendet werden.

In einer weiteren Ausführungsform wird der Kit zur Beeinflussung der Angiogenese verwendet.

Weiterhin ist es möglich, daß der Kit zur Beeinflussung der Vaskularisierung verwendet wird.

In einer Alternative ist vorgesehen, daß der Kit auf die Gefäßentwicklung inhibierend wirkt.

In einer Alternative ist vorgesehen, daß der Kit auf die Gefäßentwicklung stimulierend wirkt.

Schließlich ist es möglich, daß der erfindungsgemäße Kit zur Behandlung und/oder Vermeidung von Erblinden infolge Neo-Vaskularisierung verwendet wird.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß der erfindungsgemäße Kit zur Verbesserung der Gefäßversorgung von infarktgeschädigtem Herzmuskelgewebe verwendet wird.

Der Kit kann zur therapeutischen Behandlung und/oder zur Diagnose verwendet werden.

Es ist vorgesehen, daß der Kit bei Menschen und/oder Tieren verwendet wird.

Schließlich kann der Kit auch in in vitro-Systemen verwendet werden.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe gelöst durch die Verwendung mindestens einer der erfindungsgemäßen Sequenzen  $S_{AT}$  zur Behandlung von Endometriose.

Die Erfindung betrifft in einem weiteren, die Aufgabe lösenden Aspekt die Verwendung eines MAG-Gens zur Behandlung von Endometriose.

Ein anderer, die Aufgabe lösender Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einem High Mobility Group Protein-Gen zur Behandlung von Endometriose.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß das High Mobility Group Protein-Gen aus der Gruppe ausgewählt ist, die das HMGI-C-Gen und das HMGI-Y-Gen umfaßt.

Die obengenannten Gene bzw. Gruppen von Genen werden im folgenden als Gene  $G_C$  bezeichnet.

Es kann vorgesehen sein, daß Sequenzen verwendet werden mit essentiell gleicher Nukleinsäuresequenz wie die Gene  $G_C$ .

In einer Alternative können Sequenzen verwendet werden mit im wesentlichen funktionell gleicher Nukleinsäuresequenz wie diejenige der Gene  $G_C$ .

Die oben definierten Sequenzen werden zusammen mit den ebenfalls oben definierten Genen  $G_C$  fortan als Sequenzen  $S_C$  bezeichnet.

In einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Sequenzen  $S_C$  mindestens eine Sequenz aufweisen, die für einen DNA-bindenden Anteil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.



In einer weiteren Alternative der Erfindung ist vorgesehen, daß die Sequenzen  $S_G$  und Derivate davon keine Sequenz aufweisen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß die Sequenzen  $S_G$  oder erfindungsgemäße Derivate davon eine oder mehrere Sequenzen  $S_r$  aufweisen, die diejenige Sequenz bzw. diejenigen Sequenzen ersetzt/ersetzen oder ergänzt/ergänzen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert/codieren.

Dabei ist möglich, daß die Sequenz  $S_r$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die andere Sequenzen des menschlichen Genoms, Sequenzen anderer (Spender-)Organismen und artifizielle Sequenzen und Kombinationen davon umfaßt.

In einer Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_G$ , sowie erfindungsgemäße Derivate davon, als Doppelstrang und/oder codierender und/oder nicht-codierender Einzelstrang und/oder cDNA vorliegen.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß die Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_G$ , sowie erfindungsgemäße Derivate davon, nativ und/oder mutiert und/oder fragmentiert oder nicht fragmentiert vorliegen.

In einer Ausführungsform der Erfindung können die Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_G$ , sowie erfindungsgemäße Derivate davon, mindestens einen Promotor und/oder mindestens ein Enhancer-Element und/oder mindestens ein Transkriptionsterminationselement und/oder mindestens ein Resistenzgen und/oder mindestens ein anderes Markierungsgen aufweisen.

In einer Ausführungsform liegt mindestens eine der Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_G$ , oder erfindungsgemäße Derivate davon, in einem Wirtssystem cloniert vor.

Dabei ist vorgesehen, daß die Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_G$ , oder erfindungsgemäße Derivate davon, in mindestens einer Kopie vorliegen.

Die oben angeführten Gene  $G_G$ , die Sequenzen  $S_G$  sowie die davon abgeleiteten Sequenzen bzw. die verschiedenen Ausführungsformen werden im folgenden als Sequenzen  $S_T$  bezeichnet.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe gelöst durch ein Mittel zur Behandlung von Endometriose, das mindestens ein Mittel  $M_S$  umfaßt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die sense DNA, sense RNA, sense cDNA, antisense DNA, antisense RNA und antisense cDNA und Kombinationen davon, als Einzelstrang und/oder als Doppelstrang, umfaßt.

Es kann vorgesehen sein, daß die Sequenz(en) des Mittels  $M_S$  bzw. der Mittel nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

In einer bevorzugten Ausführungsform korrespondiert die Sequenz des Mittels  $M_S$ /der Mittel  $M_S$  zu einer Sequenz/den Sequenzen  $S_T$  oder dem entsprechenden Transkript bzw. den entsprechenden Transkripten, das/die nativ oder mutiert, vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

Die oben angegebenen, aus der Nukleinsäuren umfassenden Gruppe ausgewählten Mittel werden im folgenden als Mittel  $M_{MAKS}$  bezeichnet.

Weiterhin wird die Aufgabe erfindungsgemäß gelöst durch ein Mittel zur Behandlung von Endometriose, das mindestens ein Mittel  $M_p$  umfaßt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die polyclonale Antikörper, monoklonale Antikörper und Fragmente und Derivate derselben umfaßt.

Dabei ist besonders bevorzugt, wenn das Mittel  $M_p$  gegen eine Sequenz/die Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder das entsprechende Transkriptionsprodukt/die entsprechenden Transkriptionsprodukte gerichtet ist, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegen.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel  $M_p$  gerichtet gegen ein oder mehrere Translationsprodukte einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

Weiterhin ist es im Rahmen der vorliegenden Erfindung, daß das erfindungsgemäße Mittel  $M_p$  gegen einen Antikörper oder ein Fragment desselben gerichtet ist, der seinerseits gerichtet ist gegen eine Sequenz/die Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder das entsprechende Transkriptionsprodukt/die entsprechenden Transkriptionsprodukte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß das erfindungsgemäße Mittel gegen einen Antikörper oder ein Fragment desselben gerichtet ist, der seinerseits gerichtet ist gegen ein oder mehrere

Translationsprodukte einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. deren entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert, oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

Die oben angegebenen, aus der Antikörper und Fragmente und Derivate derselben umfassenden Gruppe ausgewählten Mittel werden im folgenden als Mittel  $M_{MAKP}$  bezeichnet.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe gelöst durch ein Mittel, das mindestens ein Translationsprodukt einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, umfaßt, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

Das oben beschriebene Translationsprodukt wird im folgenden als Translationsprodukt TP bezeichnet.

Schließlich wird die Aufgabe gelöst durch ein erfindungsgemäßes Mittel zur Behandlung von Endometriose, das mindestens einen Expressionsinhibitor und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel umfaßt.

Besonders bevorzugt ist dabei, wenn der Expressionsinhibitor und/oder das die Expression stimulierende Mittel eine für eine Sequenz oder mehrere der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$ , verglichen mit anderen Genen des betreffenden genetischen Systems, erhöhte Spezifität aufweist.

Ganz besonders bevorzugt ist dabei, wenn der Expressionsinhibitor und/oder das die Expression stimulierende Mittel spezifisch ist für eine Sequenz oder mehrere der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$ .

Eine erfindungsgemäße Verwendung sieht vor, daß mindestens eines der erfindungsgemäßen Mittel zur Behandlung von Endometriose beim Menschen und/ oder bei Tieren verwendet wird.

In einer Ausführungsform ist die Verwendung zur therapeutischen und/oder diagnostischen Anwendung beim Menschen und/oder bei Tieren vorgesehen.

Eine weitere erfindungsgemäße Verwendung sieht die in vitro-Anwendung mindestens eines der erfindungsgemäßen Mittel vor.

Schließlich kann eine erfindungsgemäße Verwendung die Verwendung mindestens eines der erfindungsgemäßen Mittel zur Herstellung eines Arzneimittels zur therapeutischen und/oder diagnostischen Anwendung bei der Behandlung von Endometriose vorsehen.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung einen Kit zur Behandlung von Endometriose, der mindestens ein Mittel  $M_{MAKS}$  und/oder ein Mittel  $M_{MAKP}$  enthält.

Es ist möglich, daß ein Kit mindestens ein Translationsprodukt einer oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte,

das/die nativ oder mutiert und/ oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, enthalten ist, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

In einer Ausführungsform des Kits ist mindestens ein Expressionsinhibitor I und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel ES enthalten.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß in dem Kit mindestens ein Mittel  $M_{MAKS}$  und/oder mindestens ein Mittel  $M_{MAKP}$  und/oder mindestens ein Translationsprodukt TP und/ oder mindestens ein Expressionsinhibitor I und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel ES enthalten ist.

Der Kit kann zur therapeutischen Behandlung und/oder zur Diagnose verwendet werden.

Es ist vorgesehen, daß der Kit bei Menschen und/oder Tieren verwendet wird.

Schließlich kann der Kit auch in in vitro-Systemen verwendet werden.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe gelöst durch die Verwendung mindestens einer der Sequenzen  $S_{AT}$  zur Kontrazeption.

Die Erfindung betrifft in einem weiteren, die Aufgabe lösenden Aspekt die Verwendung eines MAG-Gens zur Kontrazeption.

Ein anderer, die Aufgabe lösender Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einem High Mobility Group Protein-Gen zur Kontrazeption.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß das High Mobility Group Protein-Gen aus der Gruppe ausgewählt ist, die das HMGI-C-Gen und das HMGI-Y-Gen umfaßt.

Die obengenannten Gene bzw. Gruppen von Genen werden im folgenden als Gene  $G_c$  bezeichnet.

Es kann vorgesehen sein, daß Sequenzen verwendet werden mit essentiell gleicher Nukleinsäuresequenz wie die Gene  $G_c$ .

In einer Alternative können Sequenzen verwendet werden mit im wesentlichen funktionell gleicher Nukleinsäuresequenz wie diejenige der Gene  $G_c$ .

Die oben definierten Sequenzen werden zusammen mit den ebenfalls oben definierten Genen  $G_c$  fortan als Sequenzen  $S_c$  bezeichnet.

In einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Sequenzen  $S_c$  mindestens eine Sequenz aufweisen, die für einen DNA-bindenden Anteil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

In einer weiteren Alternative der Erfindung ist vorgesehen, daß die Sequenzen  $S_c$  und Derivate davon keine Sequenz aufweisen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

- 26 -

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß die Sequenzen  $S_G$  oder erfindungsgemäße Derivate davon eine oder mehrere Sequenzen  $S_T$  aufweisen, die diejenige Sequenz bzw. diejenigen Sequenzen ersetzt/ersetzen oder ergänzt/ergänzen, die für den Proteinbindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert/codieren.

Dabei ist möglich, daß die Sequenz  $S_T$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die andere Sequenzen des menschlichen Genoms, Sequenzen anderer (Spender-)Organismen und artifizielle Sequenzen und Kombinationen davon umfaßt.

In einer Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Sequenzen  $S_{AT}$  und  $S_G$ , sowie erfindungsgemäße Derivate davon, als Doppelstrang und/oder codierender und/oder nicht-codierender Einzelstrang und/oder cDNA vorliegen.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß die Sequenzen  $S_{AT}$  und  $S_G$ , sowie erfindungsgemäße Derivate davon, nativ und/oder mutiert und/oder fragmentiert oder nicht fragmentiert vorliegen.

In einer Ausführungsform der Erfindung können die Sequenzen  $S_{AT}$  und  $S_G$ , sowie Derivate davon, mindestens einen Promotor und/oder mindestens ein Enhancer-Element und/oder mindestens ein Transkriptionsterminationselement und/oder mindestens ein Resistenzgen und/oder mindestens ein anderes Markierungsgen aufweisen.

In einer Ausführungsform liegt mindestens eine der Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_G$ , oder erfindungsgemäße Derivate davon, in einem Wirtssystem cloniert vor.

Dabei ist vorgesehen, daß die Sequenzen  $S_{AT}$  und  $S_G$ , sowie erfindungsgemäße Derivate davon, in mindestens einer Kopie vor-



liegen.

Die oben angeführten Gene  $G_G$ , die Sequenzen  $S_G$  sowie die davon abgeleiteten Sequenzen bzw. die verschiedenen Ausführungsformen werden im folgenden als Sequenzen  $S_T$  bezeichnet.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe gelöst durch ein Mittel zur Kontrazeption, das mindestens ein Mittel  $M_S$  umfaßt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die sense DNA, sense RNA, sense cDNA, antisense DNA, antisense RNA und antisense cDNA und Kombinationen davon, als Einzelstrang und/oder als Doppelstrang, umfaßt:

Es kann vorgesehen sein, daß die Sequenz(en) des Mittels  $M_S$  bzw. der Mittel  $M_S$  nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

In einer bevorzugten Ausführungsform korrespondiert die Sequenz des Mittels  $M_S$ /der Mittel  $M_S$  zu einer Sequenz/den Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder dem entsprechenden Transkript bzw. den entsprechenden Transkripten, das/die nativ oder mutiert, vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

Die oben angegebenen, aus der Nukleinsäuren umfassenden Gruppe ausgewählten Mittel werden im folgenden als Mittel  $M_{MAKS}$  bezeichnet.

Weiterhin wird die Aufgabe gelöst durch ein Mittel zur Kontrazeption, das mindestens ein Mittel  $M_S$  umfaßt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die polyklonale Antikörper, monoklonale Antikörper und Fragmente und Derivate derselben umfaßt.

Dabei ist besonders bevorzugt, wenn das Mittel  $M_p$  gegen eine Sequenz/die Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder das entsprechende

Transkriptionsprodukt/die entsprechenden Transkriptionsprodukte gerichtet ist, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel  $M_p$  gerichtet gegen ein oder mehrere Translationsprodukte einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. die entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

Weiterhin ist es im Rahmen der vorliegenden Erfindung, daß das erfindungsgemäße Mittel  $M_p$  gegen einen Antikörper oder ein Fragment desselben gerichtet ist, der seinerseits gerichtet ist gegen eine Sequenz/die Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder das entsprechende Transkriptionsprodukt/die entsprechenden Transkriptionsprodukte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß das erfindungsgemäße Mittel  $M_p$  gegen einen Antikörper oder ein Fragment desselben gerichtet ist, der seinerseits gerichtet ist gegen ein oder mehrere Translationsprodukte einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. deren entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder

nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

Die oben angegebenen, aus der Antikörper und Fragmente und Derivate derselben umfassenden Gruppe ausgewählten Mittel werden im folgenden als Mittel  $M_{\text{MAP}}$  bezeichnet.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe gelöst durch ein Mittel zur Kontrazeption, das mindestens ein Translationsprodukt einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, umfaßt, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/ vorliegen.

Das oben beschriebene Translationsprodukt wird im folgenden als Translationsprodukt TP bezeichnet.

Schließlich wird die Aufgabe gelöst durch ein erfindungsgemäßes Mittel zur Kontrazeption, das mindestens einen Expressionsinhibitor und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel umfaßt.

Besonders bevorzugt ist dabei, wenn der Expressionsinhibitor und/oder das die Expression stimulierende Mittel eine für eine Sequenz oder mehrere der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$ , verglichen mit anderen Genen des betreffenden genetischen Systems, erhöhte Spezifität aufweist.

Ganz besonders bevorzugt ist dabei, wenn der Expressionsinhibitor und/oder das die Expression stimulierende Mittel spezi-

fisch ist für eine Sequenz oder mehrere der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$ .

Der oben beschriebene Expressionsinhibitor wird im folgenden als Expressionsinhibitor I und das oben beschriebene, die Expression stimulierende Mittel als das die Expression stimulierende Mittel ES bezeichnet.

Eine erfindungsgemäße Verwendung sieht die Verwendung mindestens eines der erfindungsgemäßen Mittel zur oralen Kontrazeption vor.

Eine weitere erfindungsgemäße Verwendung sieht die Verwendung mindestens eines der erfindungsgemäßen Mittel zur lokalen Kontrazeption vor.

Es kann vorgesehen sein, daß die Verwendung beim Menschen und/oder bei Tieren erfolgt.

In einer Alternative betrifft die Verwendung die therapeutische Anwendung beim Menschen und/oder bei Tieren.

Eine weitere erfindungsgemäße Verwendung mindestens eines der erfindungsgemäßen Mittel betrifft die Herstellung eines Arzneimittels zur therapeutischen Anwendung.

In einem weiteren, die Aufgabe lösenden Aspekt betrifft die Erfindung einen Kit zur Kontrazeption, der mindestens ein Mittel  $M_{MAKS}$  und/oder mindestens ein Mittel  $M_{MAKP}$  enthält.

Es ist möglich, daß ein Kit mindestens ein Translationsprodukt einer oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, enthalten ist, und wobei das be-

sagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

In einer Ausführungsform des Kits ist mindestens ein Expressioninhibitor I und/oder mindestens eine die Expression stimulierende Mittel ES enthalten.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß in dem Kit mindestens ein Mittel  $M_{MAKS}$  und/oder mindestens ein Mittel  $M_{MAKP}$  und/oder mindestens ein Translationsprodukt TP und/oder mindestens ein Expressioninhibitor I und/oder mindestens ein die Expression stimulierende Mittel ES enthalten ist.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform kann der Kit zur oralen Kontrazeption verwendet werden.

Weiterhin ist es möglich, daß der Kit zur lokalen Kontrazeption verwendet wird.

Der Kit kann zur therapeutischen Behandlung und/oder zur Diagnose verwendet werden.

Es ist vorgesehen, daß der Kit bei Menschen und/oder Tieren verwendet wird.

Schließlich kann der Kit auch in in vitro-Systemen verwendet werden.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Kontrazeption, welches vorsieht, daß mindestens ein Mittel

verabreicht wird, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die sense DNA, sense RNA, sense cDNA, antisense DNA, antisense RNA und antisense cDNA und Kombination davon, als Einzelstrang und/oder als Doppelstrang, beinhaltet, und wobei die Sequenz des aus der Gruppe ausgewählten Mittel zu der/den Sequenz(en)  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$  und/oder dem entsprechenden Transkript bzw. den entsprechenden Transkripten korrespondiert, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

Darüber hinaus stellt die Erfindung ein Verfahren zur Kontrazeption vor, das die Verabreichung mindestens eines Mittels vorsieht, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die polyklonale Antikörper, monoklonale Antikörper und Fragmente und Derivate derselben beinhaltet, und wobei das aus der Gruppe ausgewählte Mittel gerichtet ist gegen die Sequenz(en)  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$  und/oder das entsprechende Transkript/die entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

In einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Kontrazeption vorgeschlagen, das vorsieht, mindestens ein Mittel zu verabreichen, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die polyklonale Antikörper, monoklonale Antikörper und Fragmente und Derivate derselben beinhaltet, und wobei das aus der Gruppe ausgewählte Mittel gerichtet ist gegen ein oder mehrere Translationsprodukte einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

Desweiteren schlägt die Erfindung ein Verfahren zur Kontrazeption vor, welches sich dadurch auszeichnet, daß mindestens ein Mittel verabreicht wird, das ein Translationsprodukt ist einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

In bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verfahren zur Kontrazeption wird das besagte Mittel oral verabreicht.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß das besagte Mittel periodisch verabreicht wird.

Eine weitere Alternative der erfindungsgemäßen Verfahren sieht vor, daß das besagte Mittel nach der Konzeption verabreicht wird.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe gelöst durch die Verwendung mindestens einer der Sequenzen  $S_{AT}$  zur Geweberegeneration

Die Erfindung betrifft in einem weiteren, die Aufgabe lösenden Aspekt die Verwendung eines MAG-Gens zur Geweberegeneration.

Ein anderer, die Aufgabe lösender Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einem High Mobility Group Protein-Gen zur Geweberegeneration.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß das High Mobility Group Protein-Gen aus der Gruppe ausgewählt ist, die das HMGI-C-Gen und das HMGI-Y-Gen umfaßt.

Die obengenannten Gene bzw. Gruppen von Genen werden im folgenden als Gene  $G_C$  bezeichnet.

Es kann vorgesehen sein, daß Sequenzen verwendet werden mit essentiell gleicher Nukleinsäuresequenz wie die Gene  $G_C$ .

In einer Alternative können Sequenzen verwendet werden mit im wesentlichen funktionell gleicher Nukleinsäuresequenz wie diejenige der Gene  $G_C$ .

Die oben definierten Sequenzen werden zusammen mit den ebenfalls oben definierten Genen  $G_C$  fortan als Sequenzen  $S_C$  bezeichnet.

In einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Sequenzen  $S_C$  mindestens eine Sequenz aufweisen, die für einen DNA-bindenden Anteil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

In einer weiteren Alternative der Erfindung ist vorgesehen, daß die Sequenzen  $S_C$  und Derivate davon keine Sequenz aufweisen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß die Sequenzen  $S_C$  oder erfindungsgemäße Derivate davon eine oder mehrere Sequenzen  $S_T$  aufweisen, die diejenige Sequenz bzw. diejenigen Sequenzen ersetzt/ersetzen oder ergänzt/ergänzen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes



bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codieren.

Dabei ist möglich, daß die Sequenz  $S_T$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die andere Sequenzen des menschlichen Genoms, Sequenzen anderer (Spender-)Organismen und artifizielle Sequenzen und Kombinationen davon umfaßt.

In einer Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_G$ , sowie erfindungsgemäße Derivate davon, als Doppelstrang und/oder kodierender und/oder nicht-codierender Einzelstrang und/oder cDNA vorliegen.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß die Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_G$ , sowie erfindungsgemäße Derivate davon, nativ und/oder mutiert und/oder fragmentiert oder nicht fragmentiert vorliegen.

In einer Ausführungsform der Erfindung können die Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_G$ , sowie erfindungsgemäße Derivate davon, mindestens einen Promotor und/oder mindestens ein Enhancer-Element und/oder mindestens ein Transkriptionsterminationselement und/oder mindestens ein Resistenzgen und/oder mindestens ein anderes Markierungsgen aufweisen.

In einer Ausführungsform liegt mindestens eine der Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_G$ , oder erfindungsgemäße Derivate davon, in einem Wirtssystem cloniert vor.

Dabei ist vorgesehen, daß die Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_G$ , sowie erfindungsgemäße Derivate davon, in mindestens einer Kopie vorliegen.

Die oben angeführten Gene  $G_G$ , die Sequenzen  $S_G$  sowie die davon abgeleiteten Sequenzen bzw. die verschiedenen Ausführungsformen werden im folgenden als Sequenzen  $S_T$  bezeichnet.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe gelöst durch ein Mittel zur Geweberegeneration, das mindestens ein Mittel  $M_S$  umfaßt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die sense DNA, sense RNA, sense cDNA, antisense DNA, antisense RNA und antisense cDNA und Kombinationen davon, als Einzelstrang und/oder als Doppelstrang, umfaßt.

Es kann vorgesehen sein, daß die Sequenz(en) des Mittels  $M_S$  bzw. der Mittel  $M_S$  nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

In einer bevorzugten Ausführungsform korrespondiert die Sequenz des Mittels  $M_S$ /der Mittel  $M_S$  zu einer Sequenz/den Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder dem entsprechenden Transkript bzw. den entsprechenden Transkripten, das/die nativ oder mutiert, vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

Die oben angegebenen, aus der Nukleinsäuren umfassenden Gruppe ausgewählten Mittel werden im folgenden als Mittel  $M_{MAXS}$  bezeichnet.

Weiterhin wird die Aufgabe erfindungsgemäß gelöst durch ein Mittel zur Geweberegeneration, das mindestens ein Mittel  $M_P$  umfaßt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die polyklonale Antikörper, monoklonale Antikörper und Fragmente und Derivate derselben umfaßt.

Dabei ist besonders bevorzugt, wenn das Mittel  $M_P$  gegen eine Sequenz/die Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder das entsprechende Transkriptionsprodukt/die entsprechenden Transkriptionsprodukte gerichtet ist, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel  $M_p$  gerichtet gegen ein oder mehrere Translationsprodukte einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkript bzw. die entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/ vorliegen.

Weiterhin ist es im Rahmen der vorliegenden Erfindung, daß das erfindungsgemäße Mittel  $M_p$  gegen einen Antikörper oder ein Fragment desselben gerichtet ist, der seinerseits gerichtet ist gegen eine Sequenz/die Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder das entsprechende Transkriptionsprodukt/die entsprechenden Transkriptionsprodukte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß das erfindungsgemäße Mittel  $M_p$  gegen einen Antikörper oder ein Fragment desselben gerichtet ist, der seinerseits gerichtet ist gegen ein oder mehrere Translationsprodukte einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. deren entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

Die oben angegebenen, aus der Antikörper und Fragmente und Derivate derselben umfassenden Gruppe ausgewählten Mittel werden im folgenden als Mittel  $M_{MAKP}$  bezeichnet.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe gelöst durch ein Mittel zur Geweberegeneration, das mindestens ein Translationsprodukt einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, umfaßt, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/ vorliegen.

Das oben beschriebene Translationsprodukt wird im folgenden als Translationsprodukt TP bezeichnet.

Schließlich wird die Aufgabe gelöst durch ein erfindungsgemäßes Mittel zur Geweberegeneration, das mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel umfaßt.

Besonders bevorzugt ist dabei, wenn das die Expression stimulierende Mittel eine für eine Sequenz oder mehrere der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$ , verglichen mit anderen Genen des betreffenden genetischen Systems, erhöhte Spezifität aufweist.

Ganz besonders bevorzugt ist dabei, wenn das die Expression stimulierende Mittel spezifisch ist für eine Sequenz oder mehrere der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$ .

Das oben beschriebene, die Expression stimulierenden Mittel wird im folgenden als das die Expression stimulierende Mittel ES bezeichnet.

Eine erfindungsgemäße Verwendung mindestens eines der erfindungsgemäßen Mittel zur Geweberegeneration sieht vor, daß das

zu regenerierende Gewebe ausgewählt ist aus der Gruppe, die degeneratives Gewebe, traumatisch geschädigtes Gewebe und anderweitig geschädigtes Gewebe umfaßt.

Besonders bevorzugt ist eine Verwendung mindestens eines der erfindungsgemäßen Mittel zur Geweberegeneration, wenn das zu regenerierende Gewebe mesenchymales Gewebe ist.

Ganz besonders bevorzugt ist, wenn das mesenchymale Gewebe ausgewählt ist aus der Gruppe, die Knorpelgewebe, Muskelgewebe, Fettgewebe und Binde- und Stützgewebe umfaßt.

Eine weitere erfindungsgemäße Verwendung betrifft die Verwendung mindestens eines der erfindungsgemäßen Mittel zur Geweberegeneration in vivo.

Die Erfindung schlägt vor, daß die Verwendung beim Menschen und/ oder bei Tieren erfolgt.

Weiterhin ist die Verwendung zur therapeutischen Anwendung beim Menschen und/oder bei Tieren vorgesehen.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung mindestens eines der erfindungsgemäßen Mittel zur Geweberegeneration in vitro.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn die Verwendung in/an Kulturen erfolgt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die Zellkulturen, Gewebekulturen, Organkulturen und Kombinationen derselben umfaßt.

Bei einer weiteren erfindungsgemäßen Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel zur Geweberegeneration ist die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur therapeutischen Anwendung bei der Regeneration von Gewebe vorgesehen.

- 40 -

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung einen Kit zur Geweberegeneration, der mindestens ein Mittel  $M_{MAKS}$  und/oder ein Mittel  $M_{MAKP}$  enthält.

Es ist möglich, daß ein Kit mindestens ein Translationsprodukt einer oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/ oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, enthält, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

In einer Ausführungsform ist mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel ES enthalten.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß in dem erfindungsgemäßen Kit mindestens ein Mittel  $M_{MAKS}$  und/oder mindestens ein Mittel  $M_{MAKP}$  und/oder mindestens ein Translationsprodukt TP und/ oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel ES enthalten ist.

Der Kit kann zur therapeutischen Behandlung und/oder zur Diagnose verwendet werden.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß der Kit in vivo zur Anwendung gelangt.

Es ist vorgesehen, daß der Kit bei Menschen und/oder Tieren verwendet wird.

Schließlich kann der Kit auch in in vitro-Systemen verwendet werden.

Besonders bevorzugt ist dabei, wenn er in/an Kulturen verwendet wird, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die Zellkulturen, Gewebekulturen, Organkulturen und Kombinationen derselben umfaßt.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Geweberegeneration, bei dem mindestens eine der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  in dem zu regenerierenden Gewebe exprimiert wird.

In einem weiteren, die Aufgabe lösenden Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren, das die folgenden Schritte umfaßt:

- a) Bereitstellen von Zellen, die als Zielzellen bezeichnet werden;
- b) Einführen von mindestens einer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  in die Zielzellen;
- c) Induktion der Expression von mindestens einer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  in den Zielzellen; und optional
- d) Kultivieren der Zielzellen.

Es kann vorgesehen sein, daß bei der Kultivierung der Zielzellen mindestens eine der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  exprimiert wird.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird mindestens eine der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  in vitro in die Zielzellen mittels eines Verfahrens eingeführt, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die Transfektion, Mikroinjektion, Elektroporation, Gentransfer mittels Liposomen und Agenzien-vermittelte Transformation umfaßt.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß Induktion der Expression und/oder die Expression beeinflusst wird durch mindestens ein

- 42 -

Mittel  $M_{MAKS}$  und/oder mindestens ein Mittel  $M_{MAKP}$  und/oder mindestens ein Translationsprodukt TP und oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel ES.

In einer Ausführungsform können die Zielzellen von einem tierischen Organismus, einschließlich des Menschen, stammen.

In einer anderen Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Zielzellen von einem tierischen Organismus, nicht jedoch vom Menschen, stammen.

Es kann vorgesehen sein, daß die Zielzellen einen anderen Zelltyp darstellen, als die im zu regenerierenden Gewebe enthaltenen Zelltypen.

Alternativ kann vorgesehen sein, daß die Zielzellen einen Zelltypen darstellen, wie er im zu regenerierenden Gewebe enthalten ist.

Es ist bevorzugt, daß die Zielzellen unter dem Einfluß von mindestens einer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  zu pluripotenten Stammzellen (ent-)differenzieren.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens werden die Zielzellen mit anderen Zellen und/oder Zelltypen co-kultiviert.

Dabei ist besonders bevorzugt, daß die zur Co-Kultivierung verwendeten Zellen und/oder Zelltypen auf den Differenzierungszustand der Zielzellen Einfluß nehmen.

In einer weiteren Ausführungsform werden die Zielzellen bereitgestellt durch Entnahme von Material aus einem Organismus, wobei das Material ausgewählt ist aus der Gruppe, die zellhaltige biologische Flüssigkeiten, Zellen, Einzelzellen, Gewebe



und Organe umfaßt.

Es ist weiterhin vorgesehen, daß nach Einführen von mindestens einer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  in die Zielzellen, diese Zielzellen in einen tierischen Organismus eingebracht werden.

Es ist darüberhinaus vorgesehen, daß nach Einführen von mindestens einer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  in die Zielzellen, deren Expression in den Zielzellen induziert wird, bevor die Zielzellen in einen tierischen Organismus eingebracht werden.

In einer Alternative wird nach Einführen von mindestens einer der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  in die Zielzellen deren Expression in den Zielzellen induziert, nachdem die Zielzellen in einen tierischen Organismus eingebracht wurden.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die in einen tierischen Organismus eingebrachten Zielzellen in einem differenzierten und/oder differenzierungskompetenten Zustand.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform ist der tierische Organismus ein menschlicher Organismus.

Es ist vorgesehen, daß der Organismus, in den die Zielzellen eingebracht werden, identisch ist mit dem Organismus, dem die Zielzellen entnommen wurden.

Alternativ ist vorgesehen, daß der Organismus, in den die Zielzellen eingebracht werden, von dem Organismus, aus dem die Zielzellen stammen, verschieden ist.

Es kann vorgesehen sein, daß mindestens eine der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  in das im Organismus befindliche, zu regenerierende Gewebe und/oder die entsprechenden Zellen eingeführt wird.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß mindestens eine der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  in das zu regenerierende Gewebe und/oder die entsprechenden Zellen unter Verwendung von gentherapeutischen Verfahren eingeführt wird.

In einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die eingeführte Sequenz  $S_T$  oder  $S_{AT}$  exprimiert.

Dabei ist besonders bevorzugt, daß die Expression der eingeführten Sequenz  $S_T$  oder  $S_{AT}$  beeinflußt wird durch mindestens ein Mittel  $M_{MAKS}$  und/oder mindestens ein Mittel  $M_{MAKP}$  und/oder mindestens ein Translationsprodukt TP und/oder ein die Expression stimulierendes Mittel ES.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens sieht vor, daß das zu regenerierende Gewebe aus der Gruppe ausgewählt ist, die mesenchymales Gewebe umfaßt.

Eine weitere ganz besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens sieht vor, daß das mesenchymale Gewebe ausgewählt ist aus der Gruppe, die Knorpelgewebe, Muskelgewebe, Fettgewebe und Binde- und Stützgewebe umfaßt.

Die Erfindung betrifft unter Lösung der Aufgabe in einem weiteren Aspekt die Verwendung mindestens einer der erfindungsgemäßen Sequenzen  $S_{AT}$  zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

Die Erfindung betrifft in einem weiteren die Aufgabe lösenden Aspekt die Verwendung eines MAG-Gens zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

Ein anderer die Aufgabe lösender Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einem High Mobility Group Protein-Gen zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß das High Mobility Group Protein-Gen aus der Gruppe ausgewählt ist, die das HMGI-C-Gen und das HMGI-Y-Gen umfaßt.

Die obengenannten Gene bzw. Gruppen von Genen werden im folgenden als Gene  $G_C$  bezeichnet.

Es kann vorgesehen sein, daß Sequenzen verwendet werden mit essentiell gleicher Nukleinsäuresequenz wie die Gene  $G_C$ .

In einer Alternative können Sequenzen verwendet werden mit im wesentlichen funktionell gleicher Nukleinsäuresequenz wie diejenige der Gene  $G_C$ .

Die oben definierten Sequenzen werden zusammen mit den ebenfalls oben definierten Genen  $G_C$  fortan als Sequenzen  $S_C$  bezeichnet.

In einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Sequenzen  $S_C$  mindestens eine Sequenz aufweisen, die für einen DNA-bindenden Anteil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

In einer weiteren Alternative der Erfindung ist vorgesehen, daß die erfindungsgemäßen Sequenzen  $S_C$  und Derivate davon keine Sequenz aufweisen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß die Sequenzen  $S_C$  oder erfindungsgemäße Derivate davon eine oder mehrere Sequenzen  $S_I$  aufweisen, die diejenige Sequenz bzw. diejenigen Sequenzen ersetzt/ersetzen oder ergänzt/ergänzen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes

bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codieren.

Dabei ist möglich, daß die Sequenz  $S_T$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die andere Sequenzen des menschlichen Genoms, Sequenzen anderer (Spender-)Organismen und artifizielle Sequenzen und Kombinationen davon umfaßt.

In einer Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Sequenzen  $S_{AT}$  und  $S_G$ , sowie erfindungsgemäße Derivate davon, als Doppelstrang und/oder codierender und/oder nicht-codierender Einzelstrang und/oder cDNA vorliegen.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß die Sequenzen  $S_{AT}$  und  $S_G$ , sowie erfindungsgemäße Derivate davon, nativ und/ oder mutiert und/oder fragmentiert oder nicht fragmentiert vorliegen.

In einer Ausführungsform der Erfindung können die Sequenzen  $S_{AT}$  und  $S_G$ , sowie erfindungsgemäße Derivate davon, mindestens einen Promotor und/oder mindestens ein Enhancer-Element und/oder mindestens ein Transkriptionsterminationselement und/oder mindestens ein Resistenzgen und/oder mindestens ein anderes Markierungsgen aufweisen.

In einer Ausführungsform liegt mindestens eine der Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_G$ , oder erfindungsgemäße Derivate davon, in einem Wirtssystem cloniert vor.

Dabei ist vorgesehen, daß die Sequenzen  $S_{AT}$  und  $S_G$ , sowie erfindungsgemäße Derivate davon, in mindestens einer Kopie vorliegen.

Die oben angeführten Gene  $G_G$ , die Sequenzen  $S_G$  sowie die davon abgeleiteten Sequenzen bzw. die verschiedenen Ausführungsformen werden im folgenden als Sequenzen  $S_T$  bezeichnet.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe gelöst durch ein Mittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen, welches mindestens ein Mittel  $M_{SAT}$  umfaßt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die sense DNA, sense RNA, sense cDNA, antisense DNA, antisense RNA und antisense cDNA und Kombinationen davon, als Einzelstrang und/oder als Doppelstrang umfaßt, wobei die Sequenz des Mittels  $M_{SAT}$  zu einer Sequenz oder mehreren der Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_T$  bzw. dem entsprechenden Transkript/den entsprechenden Transkripten korrespondiert.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Sequenz der Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_T$  bzw. der entsprechenden Transkripte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt.

In einer weiteren Ausführungsform kann vorgesehen sein, daß die Sequenz des Mittels  $M_{SAT}$  nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt.

Weiterhin schlägt die Erfindung ein Mittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen vor, welches mindestens ein Mittel  $M_{PAT}$  umfaßt, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die polyklonale Antikörper, monoklonale Antikörper und Fragmente und Derivate derselben umfaßt, wobei das Mittel  $M_{PAT}$  gerichtet ist gegen die Sequenz(en)  $S_{AT}$  oder  $S_T$  und/das entsprechende Transkript/die entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird weiterhin ein Mittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen vorgeschlagen, welches mindestens ein Mittel  $M_{PAT}$  beinhaltet, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die polyklonale Antikörper, monoklonale Antikörper und Fragmente und Derivate derselben umfaßt, und wobei das Mittel  $M_{PAT}$  gerichtet ist gegen ein oder mehrere Translations-

produkte einer oder mehrerer der Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_T$  und/oder des entsprechenden Transkripts/der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert oder teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

Die Erfindung schlägt ein weiteres Mittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen vor, welches gekennzeichnet ist durch mindestens ein Translationsprodukt einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_T$  und/oder des entsprechenden bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert oder teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

Schließlich sieht die Erfindung ein weiteres Mittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen vor, welches mindestens ein Mittel  $M_{JAT}$  umfaßt, das ein Expressionsinhibitor ist, der für eine oder mehrere der Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_T$  eine, verglichen mit anderen Geweben des entsprechenden genetischen Systems, erhöhte Spezifität aufweist.

Weiterhin sieht die Erfindung ein Mittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen vor, welches mindestens ein Mittel  $M_{JAT}$  umfaßt, das ein Expressionsinhibitor ist, der spezifisch ist für mindestens eine der Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_T$ .

In einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß der zu behandelnde Tumorerkrankungen Expression eines Gens aufweist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die MAG-Gene, High Mobility Protein-Gene, HMGI-C-Gene, HMGI-Y-Gene sowie deren Derivate umfaßt.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß eines der erfindungsgemäßen Mittel zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen verwendet wird.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß das Arzneimittel zur Behandlung von Tumorarten verwendet wird, die die Expression eines Gens aufweisen, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die MAG-Gene, High Mobility Group Protein-Gene, HMGI-C-Gene, HMGI-Y-Gene sowie deren Derivate umfaßt.

In einer weiteren Ausführungsform kann vorgesehen sein, daß mindestens ein erfindungsgemäßes Mittel zur Behandlung von Tumorarten verwendet wird, die die Expression eines Gens aufweisen, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die MAG-Gene, High Mobility Group Protein-Gene, HMGI-C-Gene, HMGI-Y-Gene sowie deren Derivate umfaßt.

Eine erfindungsgemäße DNA Sequenz, die durch eine Sequenz wie dargestellt in den Figuren 1 bis 19 gekennzeichnet ist, ist für die Entwicklung neuartiger Mittel, basierend auf dieser Sequenz sowie ihren entsprechenden Transkripten und Translationsprodukten von Vorteil, wobei die Nukleinsäuren als in ihren Strukturen Informationen tragende Moleküle zu würdigen sind. Derartige Mittel können pharmazeutische Produkte sein, ebenso wie Mittel, die in der Diagnostik zur Anwendung gelangen, sind aber auf solche nicht beschränkt. Diese Mittel können ebenso in vorteilhafterweise in verschiedenen Verfahren eingesetzt werden und auch zur Therapie verschiedener Krankheiten bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel zur

Behandlung eben dieser verwendet werden. Mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Sequenzen wird somit ein vielfältig einzusetzendes Mittel zur Verfügung gestellt. Es ist dabei zu beachten, daß die Vorteile, die aus den erfindungsgemäßen Sequenzen resultieren, nicht nur darauf beschränkt sind, daß damit ein spezifischer Wirkort genau charakterisiert und damit unter Verwendung geeigneter, auch erfindungsgemäßer Mittel ansprechbar wird, sondern die entsprechenden Sequenzen selbst dazu dienen, Effekte zu bedingen, die auf dem Vorhandensein der erfindungsgemäßen Sequenzen oder davon abgeleiteten Sequenzen und/oder deren Transkripte und/oder deren Translationsprodukte beruhen. Diese Sequenzen können auch in vorteilhafter Weise angesprochen werden, wenn sie als solches biologisch aktiv in einem Organismus vorliegen, sei es infolge grundsätzlicher biologischer Vorgänge oder infolge der Einführung dieser Sequenzen durch eine technische Maßnahme, oder in einem in vitro-System vorliegen.

Diese generellen Vorteile sind auch dann gegeben, wenn Teile des in den Figuren 1 bis 19 dargestellten Sequenzen ein Teil der DNA Sequenz des HMGI-C-Gens sind.

Die Bezeichnung Gene soll im Zusammenhang mit der vorliegenden Anmeldung sowohl die Abfolge der Exons und Introns als auch die entsprechende cDNA des jeweiligen Gens umfassen.

Mutationen der erfindungsgemäßen DNA Sequenz gegenüber den in den Figuren 1 bis 19 dargestellten Sequenzen bieten einen weiteren Vorteil dergestalt, daß damit ggf. eine Diskriminierung eines sequenzspezifischen Mittels, z.B., in Form einer gegen die erfindungsgemäßen Sequenzen gerichteten anti-sense DNA, gegenüber anderen Wirkorten möglich ist und somit die bei Verwendung nicht mutierter Sequenzen aufgetretene Stringenz nicht die erforderliche Spezifität der Wechselwirkung zwischen den jeweils komplementären Strängen gewährleisten würde.



Mutation im Sinne der vorliegenden Erfindung schließt auch eine Fragmentierung der Sequenzen ein, wobei Fragmentierung Verkürzung der Sequenzen am 5'-Ende und/oder am 3'-Ende bis hin zu einem Oligomer ebenso wie Verlust einer innerhalb der Sequenz angeordneten Folge oder angeordneten Folgen aus mindestens einem Nucleotid einschließt. Weiterhin soll hierin die Bezeichnung fragmentierte Sequenz bzw. Gen eine Sequenz/ein Gen umfassen, die/das ein oder mehrere Introns aufweist, das jeweils teilweise oder vollständig deletiert sein kann.

Darüberhinaus erlauben derartige mutierte Sequenzen, daß dennoch Translationsprodukte erhalten werden, deren biologische Aktivität im wesentlichen identisch ist mit derjenigen der Translationsprodukte der nativen Sequenzen. Auf der Ebene der Aminosäuresequenz der Translationsprodukte können sich derartige Mutationen in einer Vielzahl von Erscheinungen äußern, die u.a. Insertionen, Deletionen oder stille Mutationen umfaßt. Auf der Ebene der DNA erlauben derartige Mutationen, daß die Sequenz der Verwendung bestimmter tRNA anti-Codons angepaßt und somit eine Möglichkeit geschaffen wird, die Translationsrate der entsprechenden Sequenzen den jeweiligen Bedürfnissen oder dem jeweiligen Wirtssystem anzupassen.

Andererseits sind Anwendungsfälle denkbar, in denen die im wesentlichen gleiche Sequenz der DNA-Sequenz, wie in den Figuren 1 bis 19 dargestellt, von Vorteil ist und z.B. die notwendige Stringenz liefert. Eine modifizierte Version der erfindungsgemäßen DNA Sequenzen bietet darüberhinaus die Möglichkeit, geeignete, durch den biologischen Hintergrund erkannte Signale einzuschließen. Die Folge des Vorhandenseins derartiger Signale kann in einer gänderten Transkriptions- und/oder Translationsrate z.B. infolge einer erhöhten Halbwertszeit der Transkripte, münden, ist aber darauf nicht beschränkt.

Die oben genannten Vorteile können auch dann bestehen, wenn lediglich funktionell gleiche Nukleinsäuresequenzen verwendet werden. Dabei ist in Betracht zu ziehen, daß die Bezeichnung "funktionell gleiche Nukleinsäuren" auf das dem HMGI-C-Gen, aber auch auf das allgemein den MAG-Genen bzw. den High Mobility Group Protein-Genen zugrundeliegende Funktionsprinzip abstellt.

Ohne im folgenden darauf festgelegt werden zu wollen, existiert in der Literatur die Auffassung, daß die entsprechenden Genprodukte im wesentlichen aus einem DNA-bindenden Anteil und einem Protein-bindenden Anteil bestehen. Demzufolge soll diese Bezeichnung "funktionell gleiche Nukleinsäuresequenz" auch jene Sequenzen umfassen, die für Translationsprodukte codieren mit einer ähnlichen Funktion wie die Translationsprodukte der erfindungsgemäßen Sequenzen bzw. der MAG-Gene bzw. der High Mobility Group Protein-Gene. Auch für derartige Translationsprodukte ist mit den oben beschriebenen vorteilhaften Wirkungen zu rechnen. Weiterhin soll der Begriff jene Nukleinsäuresequenzen umfassen, die zu einem funktionell gleichen Translationsprodukt führen, d.h. solche, die infolge der Degeneration des genetischen Codes zu einem funktionell noch aktiven Translationsprodukt im obigen Sinne führen. Indem die erfindungsgemäßen Sequenzen eine (Nukleinsäure-) Sequenz aufweisen, die für einen DNA-bindenden Anteil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codieren, wird sichergestellt, daß die erfindungsgemäßen Sequenzen ein Translationsprodukt liefern, das in der Lage ist, an DNA zu binden. Umgekehrt liefert die Nukleinsäuresequenz als solches ein genau definiertes Ziel für Mittel, denen die erforderliche Sequenzspezifität in ihrer Molekülstruktur inhärent ist, wie z.B. antisense DNA oder Antikörper, die auf den DNA-bindenden Anteil der Sequenz und/oder der entsprechenden Translationsprodukte gerichtet sind.

Dadurch, daß erfindungsgemäßen Sequenzen u.U. keine Sequenz aufweisen, die für den Protein-bindenden Teil des zu den erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert, bietet sich die Möglichkeit, die ansonsten über den Protein-bindenden Teil vermittelte Einflußnahme auf die Chromatinstruktur in erwünschter Weise zu beeinflussen.

Sind umgekehrt eine oder mehrere Sequenzen  $S_r$  vorhanden, die diejenige Sequenz bzw. diejenigen Sequenzen ersetzt/ersetzen oder ergänzt/ergänzen, die für den Protein-bindenden Teil des zu den erfindungsgemäßen Sequenzen korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert/codieren, wird die vorteilhafte Möglichkeit einer spezifischen Interaktion mit zellulären (Protein-)Komponenten eröffnet. In der Folge können andere zelluläre Faktoren mit den zusätzlichen oder neuen Teilen des Translationsproduktes interagieren. Umgekehrt kann auf Ebene der DNA damit eine weitere Region eingeführt werden, die ein Ansprechen der erfindungsgemäßen Sequenzen erlaubt.

In Abhängigkeit von der jeweiligen Fragestellung bieten sich mit der Sequenz  $S_r$ , die aus der Gruppe ausgewählt ist, die andere Sequenzen des menschlichen Genoms, Sequenzen anderer (Spender-)Organismen und artifizielle Sequenzen und Kombinationen davon umfaßt, darüberhinaus vielfältige Möglichkeiten, Einflußnahme auf das zelluläre Geschehen zu nehmen.

Indem die in den Figuren 1 bis 19 dargestellten Sequenzen aberrante Transkripte des HMGI-C-Gens sind, besteht die Möglichkeit, zwischen aberranten Transkripten einerseits und nicht aberranten Transkripten andererseits und auch zwischen den jeweiligen Translationsprodukten zu unterscheiden. Für den Fachmann ergeben sich daraus eine Fülle von Vorteilen, sowohl für den therapeutischen als auch den diagnostischen Bereich.

So ist z.B. denkbar, daß die Translationsprodukte der aberranten Transkripte im zellulären Geschehen bestimmte Reaktionsketten stimulieren oder unterbrechen, indem sie beispielsweise als kompetitive Inhibitoren wirken.

Mit einem Expressionsvektor der erfindungsgemäßen Art, der mindestens einen Transkriptionspromotor umfaßt, dem flußabwärts mindestens eine erfindungsgemäße DNA-Sequenz folgt, besteht damit die Möglichkeit auf einfachem und schnellem Wege entsprechende Transkripte ebenso wie Translationsprodukte der erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen zu erhalten.

Darüberhinaus besteht die Möglichkeit, unter Verwendung einer weiteren Ausführungsform des Expressionsvektors verschiedene Wirtssysteme zu transformieren bzw. zu transfizieren. In Abhängigkeit des jeweils verwendeten Wirtssystems, können verschiedene Promotoren, eukaryontische ebenso wie prokaryontische, vorgesehen sein, sowie darüberhinaus auch ggf. Enhancer-Elemente und/oder geeignete Terminationselemente, wie sie im Stand der Technik hinlänglich bekannt sind.

Es hängt vom jeweiligen Verwendungszweck des Expressionsvektors ab, inwieweit als Wirtszelle eine prokaryontische oder eukaryontische Zelle verwendet wird. Prokaryontische Zellen sind hinsichtlich ihrer Nährstoffanforderungen sowie der vergleichsweise leichteren Kultivierbarkeit dann zu bevorzugen, wenn die derartigen Wirtssystemen eigene Nachteile, wie z.B. fehlende Glycosylierung oder unter Umständen Bildung von Einschlußkörpern, für den mit der Kultivierung verfolgten Zweck nicht erheblich sind.

Umgekehrt bieten eukaryontische Zellen, besonders Hefezellen sowie Säugerzellen, dann einen Vorteil, wenn z.B. posttranslationale Modifikationen für den weiteren Verwendungszweck erheblich sind.

Vorteile ergeben sich auch aus einem Protein oder Peptid, das ein Translationsprodukt einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, ist, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen. Somit besteht die Möglichkeit, durch die Sequenzen  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$  codierte Effektermolekül bereitzustellen, ohne den genetischen Hintergrund des betrachteten Systems zu ändern. Neben der direkten Substitution bzw. Ergänzung des zellulären Niveaus betreffend das Translationsprodukt/die Translationsprodukte TP, z.B. in Form einer "Überschwemmung", bietet sich darüber hinaus auch die Möglichkeit, die zellulären Abläufe unter Verwendung von nativen oder mutierten und/oder vollständig oder als Fragment vorliegenden Derivaten, einschließlich der verschiedenen möglichen Glycosylierungs- und der physiologisch besonders bedeutsamen Phosphorylierungsformen und sonstigen modifizierten Formen, zu beeinflussen, wobei die genannten Moleküle ggf. den Effekt des nativen Translationsproduktes unterstützen können, oder aber auch z.B. diesen erstmalig bewirken können oder auch im Sinne einer kompetitiven Hemmung die entsprechenden Ansatzpunkte zellulärer Mechanismen ansprechen können.

Die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Sequenz und/oder eines MAG-Gens bzw. mindestens eines High Mobility Group Protein-Gens und besonders die Verwendung des HMGI-C-Gens bzw. des HMGI-Y-Gens zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung ist insoweit von Vorteil, als das damit eine spezifische Angabe des Wirkortes ebenso erfolgt wie eine Angabe der Spezifität des zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung grundsätzlich

- 56 -

einzusetzenden Mittels. Somit wird gewährleistet, daß die entsprechenden Gene bzw. Sequenzen durch ein geeignetes Mittel, das die entsprechenden Gene bzw. Sequenzen selbst umfassen kann, in seiner Expression beeinflußt wird. Aufgrund dieses sehr direkten Wirkmechanismen werden all jenen Nachteile, wie sie bei indirekten Wirkmechanismen auftreten, weitestgehend vermieden. Dies führt zu einer geringeren Störung der zellulären Vorgänge im Sinne einer unspezifischen Störung und damit letztendes auch zu verringerten Nebenwirkungen auf systemischer Ebene.

Die oben im Zusammenhang mit den vorteilhaften Wirkungen von Mutationen sowie weiteren Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Sequenzen  $S_{AT}$  gemachten Ausführungen gelten auch sinngemäß für die Sequenzen  $S_T$  und werden hierin durch Bezugnahme aufgenommen.

Die vorteilhaften Wirkungen sind auch dann gegeben, wenn die Sequenzen  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$  als Doppelstrang und/oder codierender und/oder nicht-codierender Einzelstrang und/oder cDNA vorliegen. Es ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung, wenn die genannten Sequenzen als DNA oder als RNA vorliegen. Mit der erfindungsgemäßen Verwendung derartiger Konstrukte besteht damit die Möglichkeit einer somatischen und/oder transitionellen Gentherapie zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung.

Weiterhin ist es von Vorteil, wenn die entsprechenden Sequenzen, sei es nun codierend oder nicht-codierend auch als Einzelstrang vorliegen, wobei dann Mittel zum Einsatz gelangen können, die speziell auf den Einzelstrang einwirken, um die Beeinflussung der Gefäßentwicklung zu gewährleisten. Es ist für den Fachmann möglich, die genannten Sequenzen sowohl in ihrer nativen als auch ihrer mutierten und/oder ihrer fragmentiert vorliegenden Form auszunutzen, ohne auf den Vorteil der direkt vermittelten Wirkung verzichten zu müssen. Auch hier

gilt das hinsichtlich Mutation und Fragmentierung oben Ausgeführte.

Eine Gefäßentwicklung kann auch dann vorteilhaft beeinflusst werden, wenn die Sequenzen  $S_T$  und  $S_G$  mindestens einen eukaryontischen Promotor und/oder mindestens ein Enhancer-Element und/oder mindestens ein Transkriptionsterminationselement und/oder mindestens ein Resistenzgen und/oder mindestens ein anderes Markierungsgen aufweisen. Vermittels dieser Elemente kann die Transkription und/oder Translation in für die Beeinflussung der Gefäßentwicklung vorteilhafterweise beeinflusst werden. So kann ein geeigneter eukaryontischer Promoter z.B. über das Vorhandensein spezifischer Faktoren gesteuert werden und somit eine vorab bestimmte Expression durch endogene und/oder exogene Faktoren induziert werden. Resistenzgene würden eine weitergehende Diskriminierung der zu beeinflussenden Zellpopulationen erlauben und könnte auch als Selektionsmarker genutzt werden. Ein Markierungsgen wäre in diesem Zusammenhang insoweit von Vorteil, als das damit eine Anzeige der auf molekularer bzw. molekulargenetischen Ebene ablaufenden Vorgänge gewährleistet sein könnte.

Indem die Sequenzen  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$  in einem Wirtssystem cloniert vorliegen, besteht die Möglichkeit, die Gefäßentwicklung sowohl in vivo als auch in vitro über das durch die natürliche Anwesenheit der Sequenzen  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$  bedingte Expressionsniveau hinausgehende Effekte zu erzielen. Dies kann z.B. dazu führen, daß ein besonders rasches Wachstum von Gefäßen erfolgt.

Die Tatsache, daß mindestens eine Kopie, d.h. eine erfindungsgemäße Sequenz  $S_{AT}$  und/oder  $S_T$ , im jeweiligen biologischen System vorliegt, sieht damit die Möglichkeit vor, über Gendosis-effekte weitere vorteilhafte Effekte im Sinne der obigen Ausführungen zu erzielen.

Besonders vorteilhaft ist ein erfindungsgemäßes Mittel zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die sense DNA, sense RNA, sense cDNA, antisense DNA, antisense RNA und antisense cDNA und Kombinationen davon, als Einzelstrang und/oder als Doppelstrang, umfaßt, wobei dieses Mittel nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

Korrespondiert die Sequenz des Mittels/der Mittel zu einer Sequenz/den Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{AT}$  oder dem entsprechenden Transkript bzw. entsprechenden Transkripten, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, dann ist die Möglichkeit gegeben, über eine entsprechende Wechselwirkung zwischen den jeweiligen Nucleinsäuren die Expression, d.h. die Transkription und/oder Translation, auf die Beeinflussung der Gefäßentwicklung vorteilhafterweise Einfluß zu nehmen. So ist es z.B. denkbar, daß durch die Verwendung einer geeigneten sense DNA oder sense RNA das Expressionsniveau der entsprechenden Sequenzen erhöht wird. Umgekehrt ist es denkbar, daß, z.B. im Falle der Verringerung der Tumorangio-genese, entsprechende antisense DNA/antisense RNA zum Einsatz gelangt und demzufolge die Expression verringert wird. Infolge der verringerten Expression der Sequenzen  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$  verringert sich damit die Tumorangio-genese, was zu einer Reduzierung des Tumorumfanges bis hin zu dessen Verschwinden führt. Entsprechende Mechanismen sind auch bei Verwendung von cDNA bzw. antisense cDNA gegeben. Dabei kann die vorteilhafte Wirkung auch dann beobachtet werden, wenn das entsprechende Mittel in nicht nativer Form., d.h. also mutiert und/oder fragmentiert, vorliegt. Derartige Mutationen sind insoweit von Vorteil, als daß die Interaktion der sequenzspezifischen Mittel mit den Sequenzen  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$  und/oder zellulärer Faktoren eine Diskriminierung gegenüber dem genetischen Hintergrund erfahren kann. Umgekehrt ist mit einer



weitestgehend nativen Sequenz ein u.U. vorteilhaftes Ansprechen von originären Zielsequenzen möglich. Die entsprechenden Sequenzen der verwendeten Mittel müssen dabei nicht unbedingt in vollständiger Form, d.h. in vollständiger Länge, vorliegen, sondern positive Effekte können auch dann gegeben sein, wenn sie als Fragment, wie oben definiert, vorliegen.

Weiterhin ist denkbar, daß das erfindungsgemäße Mittel, in die Zelle eingebracht wird, oder dort vorliegt, und selbst als Matrize dient und von ihm biologische Wirkungen ausgehen. Derartige Wirkungen können von DNA und/oder RNA und/oder entsprechenden Translationsprodukten ausgehen. Somit wird durch die erfindungsgemäßen Mittel die Möglichkeit einer somatischen Gentherapie und/oder transitionellen Gentherapie eröffnet.

Obwohl grundsätzlich die Verwendung sowohl von DNA als auch RNA im Rahmen der erfindungsgemäßen Mittel möglich ist, kann infolge der verringerten Stabilität von RNA in biologischen Systemen die Verwendung von DNA dann angebracht sein, wenn eine längerfristige Wirkung erwünscht ist und umgekehrt die Verwendung von RNA angebracht sein, wenn lediglich eine kurzfristige Einflußnahme auf die entsprechenden Sequenzen erwünscht ist.

Eine chemische Modifikation der erfindungsgemäßen Mittel kann u.a. insoweit von Vorteil sein, als daß damit z.B. die biologische Halbwertszeit des Mittels beeinflußt werden und somit die Dauer der Wirkung des erfindungsgemäßen Mittels genau beeinflußt werden kann.

Vorteile ergeben sich ganz besonders dann, wenn das entsprechende Mittel gegen die Transkripte der Sequenz  $S_T$ , und/oder  $S_{AT}$  gerichtet ist. So kann die Zugängigkeit der Transkripte relativ zu der der typischerweise als Doppelstrang vorliegenden Sequenzen für die Effektivität der Inhibierung, aber auch

der Stimulierung bedeutsam sein. Neben der nativen bietet auch die mutierte Form des Transkriptes die Möglichkeit einer weiteren Beeinflussung der Spezifität der Interaktion, wobei die entsprechenden Transkripte ggf. vollständig, oder als Fragment vorliegen können, wobei als Fragment neben den oben definierten Formen auch die verschiedenen Splice-Formen verstanden werden sollen.

Mit einem erfindungsgemäßen Mittel zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die polyklonale Antikörper, monoklonale Antikörper und Fragmente und Derivate derselben umfaßt, wird ein in vorteilhafterweise einzusetzendes spezifisches Werkzeug zur Verfügung gestellt. Die Spezifität des besagten Mittels ist gegen die Sequenzen  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$  gerichtet und/oder das entsprechende Transkript/-die entsprechenden Transkripte, die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen. So kann die besagte Spezifität des Mittels eine hochspezifische Interaktion mit den besagten Sequenzen bedingen. Neben den durch die nativen Sequenzen begründeten Epitopen, einschließlich der durch die jeweiligen Transkriptionsprodukte gelieferten, sind auch die mutierten Transkriptionsprodukte der ggf. ebenfalls mutierten Sequenzen, verglichen mit dem sonstigen zellulären antigenen Hintergrund bzw. demjenigen anderer Zellen, Gewebe und Organe spezifisch, so daß die für eine - mit möglichst geringen Nebenwirkungen verbundene - Beeinflussung der Gefäßentwicklung geforderte Zielzellenspezifität von ggf. systemisch applizierten Mitteln gewährleistet ist. Gleiches gilt auch für das Vorliegen von Fragmenten der Transkriptionsprodukte.

Besonders vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung können neben der Verwendung der polyklonalen und monoklonalen Antikörper auch die Verwendung von Fragmenten und Derivaten derselben sein. Fragmente schließen dabei all jene Formen von

aus Antikörpern abgeleiteten Molekülen ein, die nach wie vor eine mehr oder weniger spezifische Bindung an ein Antigen bzw. Epitop erlauben. Unter Derivaten sind Antikörper bzw. Fragmente zu verstehen, die von der ursprünglichen Struktur der Antikörper abgeleitet sind. Dazu gehören unter anderem Antikörper aus nur einer Proteinkette sowie markierte Antikörper. Die Markierungen umfassen dabei all jene, wie sie in der Literatur beschrieben sind und schließen, unter anderen, die Markierung mit Enzymen, Lumineszeren, Komplexbildnern, Biotin und Biotinderivaten, Digoxigenin und radioaktive Marker ein.

Vorgesehen ist weiterhin, daß die Antikörper, Fragmente und Derivate derselben dahingehend modifiziert werden, daß eine Aufnahme in die Zelle unter Ausnutzung biologischer und/oder chemischer und/oder physikalischer Mechanismen möglich ist. Eine derartige Modifikation kann zum Beispiel darin bestehen, daß das Molekül über eine zusätzliche Struktur (z.B. eine entsprechende Domäne oder angelagerte Verbindung) verfügt, die die rezeptorvermittelte oder sonstige, ggf. unspezifische Aufnahme ermöglicht.

Das oben für die Spezifität des besagten Mittels gegen die Sequenzen  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$  bzw. die entsprechenden Transkripte Ausgeführte gilt auch für deren Translationsprodukte. Auch hier sind neben den durch die native Form der Translationsprodukte der Sequenzen bzw. deren Transkripte besonders jene Translationsprodukte von Bedeutung, die von mutierten Sequenzen translatiert werden. Neben den zahlreich vorhandenen Epitopen der nativen Translationsprodukte sind für eine selektive Ansprechbarkeit von bestimmten Zellpopulationen die aberranten Translationsprodukte von besonderem Interesse, wobei neben dem Verschwinden von bisher vorhandenen Epitopen auch das Neuauftreten von Epitopen von Bedeutung ist. Derartige Epitope können grundsätzlich zum einen sowohl durch die Primärsequenz als auch durch die Sekundär-, Tertiär- oder Quartärstruktur be-

dingt werden und auch die Glycosylierungs- und Phosphorylierungsstellen betreffen.

Weiterhin kann die Spezifität eines Mittels zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung durch ein Mittel, das selbst aus der Gruppe ausgewählt ist, die polyklonale Antikörper, monoklonale Antikörper und Fragmente und Derivate derselben umfaßt, beeinflußt werden, indem dieses Mittel gegen die Antikörper oder Fragmente oder Derivate gerichtet ist, die ihrerseits gegen die Sequenzen  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$  und/oder das entsprechende Transkript/die entsprechenden Transkripte in ihren verschiedenen Formen, wie oben definiert, oder gegen das entsprechende Translationsprodukt/die entsprechenden Translationsprodukte, in ihren verschiedenen Formen, gerichtet sind.

Eine vorteilhafte Beeinflussung der Gefäßentwicklung wird auch erlaubt durch ein erfindungsgemäßes Mittel zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, welches mindestens ein Translationsprodukt einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

Die oben besprochenen Vorteile eines Proteins oder Peptids, das ein Translationsprodukt einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen  $S_{AT}$  und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt, ist, gelten sinngemäß auch für das erfindungsgemäße Mittel und werden hiermit

durch Bezugnahme aufgenommen.

Weitere Vorteile ergeben sich aus der Verwendung mindestens eines Expressionsinhibitors und/oder mindestens eines die Expression stimulierenden Mittels im Rahmen eines Mittels zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung. Derartige Expressionsinhibitoren bzw. die Expression stimulierende Mittel können auch die oben dargestellten erfindungsgemäßen Mittel  $M_{MAKS}$  und Mittel  $M_{MAKP}$  darstellen. Darüberhinaus sind jedoch solche Expressionsinhibitoren und die Expression stimulierende Mittel erfaßt, die davon verschieden sind. Es ist im Sinne dieser Erfindung, daß der genetische Hintergrund durch entsprechende Inhibitoren bzw. stimulierende Mittel relativ zur Expression der Sequenzen  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$  moduliert wird. Aus diesem relativen Verhältnis der Expression des genetischen Hintergrundes einerseits und der Sequenzen  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$  andererseits kann die erwünschte Beeinflussung der Gefäßentwicklung resultieren. Dabei ist durchaus die Möglichkeit gegeben, daß neben den - unspezifischen, da insgesamt den genetischen Hintergrund des zellulären Systems beeinflussenden - Inhibitoren und/oder stimmlierenden Mitteln auch die besagten Mittel  $M_{MAKS}$  und/oder  $M_{MAKP}$  Verwendung finden.

Mit einer erhöhten Spezifität des Expressionsinhibitors bzw. des die Expression stimulierende Mittels für eine Sequenz oder mehrere der Sequenzen  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$ , verglichen mit anderen Genen des betreffenden genetischen Systems, kann die Selektivität der Beeinflussung der Gefäßentwicklung in vorteilhafter Weise erhöht werden.

Die oben genannten Vorteile betreffend die Beeinflussung der Gefäßentwicklung erstrecken sich auch auf die Angiogenese, wobei diese ggf. in vorteilhafter Weise verringert und/oder unterbunden werden kann. Umgekehrt ist auch eine Stimulierung der Angiogenese möglich und kann in vorteilhafter Weise unter

Verwendung der oben genannten Sequenzen  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$  in weitestem Sinne, einschließlich der korrespondierenden Translationsprodukte sowie der erfindungsgemäßen Mittel erfolgen.

Von zentraler Bedeutung ist das erfindungsgemäße Mittel zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung wenn dieses die Tumorangiogenese betrifft. Wie bereits ausgeführt, ist für das Wachsen eines Tumors das Vorhandensein eines Gefäßsystems essentiell. Mit den erfindungsgemäßen Sequenzen und Mitteln bzw. der erfindungsgemäßen Verwendung der Sequenzen  $S_T$  im weitesten Sinne und einschließlich der Translationsprodukte sowie der davon abzuleitenden Mittel, ist es nun möglich, die Tumorangiogenese zu kontrollieren und es wird somit ein neuer Weg aufgezeigt in der Behandlung verschiedener Tumoren. Damit werden vergleichsweise unspezifische Therapien wie Chemo- und Strahlentherapie mit ihren weithin bekannten Nebenwirkungen obsolet und stattdessen eine hochspezifische Therapieform ermöglicht. Darüber hinaus kann durch geeignete Maßnahmen, wie z.B. Applikation des Mittels explizit an die Stelle der Tumorangiogenese, eine weitergehende Beeinträchtigung der systemischen Angiogenese vermieden werden.

Die oben angeführte Spezifität liegt unter anderem darin begründet, daß bisher in keinem Gewebe des adulten Organismus eine stärkere Expression des HMGI-C gefunden wurde, mit Ausnahme des Endometriums, so daß tatsächlich die Entwicklung von Blutgefäßen in der Tumorumgebung selektiv unterbunden werden kann.

Die im Zusammenhang mit der Angiogenese gemachten Ausführungen gelten auch für den Fall, daß die Mittel bzw. die Verwendung die Beeinflussung der Gefäßentwicklung im Sinne einer Vaskularisierung betreffen.

Ebenso wie bei anderen Erkrankungen spielen auch bei Beeinträchtigungen des Sehvermögens, wie z.B. bei Diabetes mellitus, Vorgänge der (Neo-)Angiogenese, (Neo-)Vaskularisierung sowie Störungen der Vaskularisierung eine große Rolle. Somit ist auch hier eine vorteilhafte spezifische Behandlung unter Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel bzw. Sequenzen möglich und die Überwindung der eingangs ausgeführten Nachteile bestehender Therapien gegeben. Von wesentlicher Bedeutung bei der erfindungsgemäßen Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel bzw. Sequenzen ist dabei der präventive Aspekt einer derartigen Behandlung, so daß vermieden wird, daß die Gesundheit und das Wohlbefinden des Patienten durch eine Beeinträchtigung seines Sehvermögens noch weitergehend beeinträchtigt wird.

Die erfindungsgemäße Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung können bei der Verbesserung der Gefäßversorgung von infarktgeschädigtem Herzmuskelgewebe in vorteilhafter Weise verwendet werden. Dabei stellen die (Neo-)Angiogenese und (Neo-)Vaskularisierung Möglichkeiten dar, das Herzmuskelgewebe besser mit Gefäßen zu versorgen. Neben dem Erreichen eines grundsätzlich verbesserten Gesundheitszustand von Infarkt-Patienten kann auch das operative Anbringen von Bypässen entweder ganz entfallen oder der Heilungserfolg verstärkt werden. Desweiteren betrifft die erfindungsgemäße Verwendung auch die Verbesserung der Blutversorgung des Herzmuskelgewebes allgemein und diejenige von Risikopatienten im speziellen.

Die Vorteile hinsichtlich der Beeinflussung der Gefäßentwicklung erstrecken sich sowohl auf den menschlichen als auch den tierischen Organismus, wobei eine therapeutische und/oder diagnostische Anwendung beim Menschen und/oder bei Tieren vorteilhaft ist.

Neben dem direkten Nutzen, den der Mensch durch die Beeinflussung der Gefäßentwicklung, sei es nun zu Regenerationszwecken oder zur Behandlung von Tumorerkrankungen oder Folgen des Diabetes mellitus (Beeinträchtigung des Sehvermögens) erfährt, kann der Nutzen auch indirekter Natur sein, so z.B. dann, wenn unter dem Einfluß der erfindungsgemäßen Sequenzen und/oder Mittel bzw. Verwendungen in Tieren entsprechendes Gefäßmaterial zu Transplantationszwecken erzeugt wird.

Darüber hinaus ist selbstverständlich auch die Verwendung im Sinne einer veterinärmedizinischen Verwendung umfaßt.

Neben dieser weitestgehenden therapeutischen Anwendung ist sowohl beim Menschen als auch beim Tier eine vorteilhafte diagnostische Anwendung grundsätzlich möglich. Besonders vorteilhaft sind dabei die Mittel  $M_{MAKS}$  und  $M_{MAKP}$  zu verwenden, vor allen Dingen wenn diese einen mittels nicht invasiver Untersuchungstechniken nachweisbaren bzw. detektierbaren Marker tragen. So kann z.B. überprüft werden, ob eine therapeutische Maßnahme den gewünschten Erfolg auf genetischer Ebene zeitigt. Die erfindungsgemäße Beeinflussung der Gefäßentwicklung ist vorteilhafterweise auch dann möglich, wenn ein erfindungsgemäßes Mittel und/oder eine der Sequenzen  $S_{AT}$  oder  $S_T$  bzw. die Verwendungen in vitro zur Anwendung gelangt bzw. gelangen. Dies beinhaltet unter anderem auch die Anwendung an/in Zell-, Gewebe- und Organkulturen.

Schließlich kann das erfindungsgemäße Mittel bzw. die Verwendung auch zur Herstellung eines Arzneimittels zur therapeutischen und/oder diagnostischen Anwendung verwendet werden, womit ein Arzneimittel zur Verfügung steht, das gegenüber jenen zum Zwecke der Beeinflussung der Gefäßentwicklung bzw. auch zu Zwecken der Behandlung von Diabetes mellitus und Tumorerkrankungen herangezogenen Mitteln des Stands der Technik hinsichtlich der mit diesen verbundenen Nebenwirkungen deutlich über-



legen ist.

Die oben genannten Vorteile gelten sinngemäß auch für den erfindungsgemäßen Kit in seinen verschiedenen Ausführungsformen und werden hierin durch Bezugnahme aufgenommen. Gleiches gilt für die aus den einzelnen Komponenten des Kits resultierenden Vorteile.

Die Vorteile eines Kits sind allgemein unter anderem darin zu sehen, daß das jeweilige Mittel in seiner für die Verwendung optimierten Weise aufbereitet vorliegt. Dies schließt auch eine geeignete räumliche Anordnung ein. Dabei können sich gerade aus der Kombination der verschiedenen Mittel vorteilhafte Wirkungen ergeben.

Neben der therapeutischen Verwendung zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, einschließlich der Verringerung der Tumorigenese zur Behandlung von Folgen des Diabetes mellitus und zur Verbesserung der Gefäßversorgung von infarktgeschädigtem Herzmuskelgewebe, kann der erfindungsgemäße Kit auch zu Diagnose- und Testzwecken verwendet werden. Damit lassen sich z.B. in vorteilhafter Weise Aussagen darüber machen, inwieweit bestimmte therapeutische Maßnahmen von Erfolg gekennzeichnet sind oder ob bestimmte Stoffe die ihnen zugeschriebene Wirkungen zeitigen.

Die im Zusammenhang mit der Verwendung der erfindungsgemäßen Sequenzen  $S_{AT}$  sowie der Sequenzen  $S_T$  im weitesten Sinne, einschließlich der entsprechenden Transkripte und Translationsprodukte, sowie den erfindungsgemäßen Mitteln zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung gemachten Ausführungen gelten sinngemäß auch für deren Verwendung zur Behandlung von Endometriose sowie für entsprechende erfindungsgemäße Mittel und Kits zur Behandlung von Endometriose und werden hierin durch Bezugnahme aufgenommen.

Ohne im folgenden darauf festgelegt werden zu wollen, wird davon ausgegangen, daß der Aufbau des Endometriums auch bei Vorliegen von Endometriose unter dem Einfluß der Expression des HMGI-C-Gens erfolgt, weshalb eine Beeinflussung der Expression dieses Gens oder funktionell ähnlicher Gene durch Verwendung der obengenannten Sequenzen bzw. Mittel und Kits zu einer spezifischen, von Nebenwirkungen praktisch freien Behandlung von Endometriose führt.

Die im Zusammenhang mit der Verwendung der erfindungsgemäßen Sequenzen  $S_{AT}$  sowie der Sequenzen  $S_T$  im weitesten Sinne, einschließlich der entsprechenden Transkripte und Translationsprodukte, sowie den erfindungsgemäßen Mitteln zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung gemachten Ausführungen gelten sinngemäß auch für deren Verwendung zur Kontrazeption sowie für entsprechende erfindungsgemäße Mittel und Kits und werden hierin durch Bezugnahme aufgenommen.

Auch hier liegt der Erfindung die überraschende Entdeckung zugrunde, daß das HMGI-C-Gen am Aufbau des Endometriums beteiligt ist. Bei erfindungsgemäßer Verwendung der Sequenzen bzw. Mittel wird eine Kontrazeption bzw. Schwangerschaft durch spezifische Beeinflussung des das befruchtete Ei aufnehmende Endometriums erreicht, beispielsweise im Sinne einer Unterdrückung des Aufbaus desselben. Da das HMGI-C-Gen im gesunden adulten menschlichen Organismus fast ausschließlich durch im Endometrium exprimiert wird, wird gewährleistet, daß selbst bei systemischer Applikation entsprechender Mittel ausschließlich der erwünschte Zielort, d.h. das Endometrium, dem Einfluß der entsprechenden erfindungsgemäßen Mittel ausgesetzt wird und demzufolge die bei Verabreichung von hormonalen Mitteln zur Kontrazeption beobachteten Nebenwirkungen praktisch ausbleiben.

Die erfindungsgemäßen Verwendungen bzw. Mittel und Verfahren zur Kontrazeption sehen neben der oralen auch die lokale Kontrazeption vor. Neben dem bedeutungsvollen Vorteil der ausgesprochen einfachen und zuverlässig zu gestaltenden oralen Applikation im Rahmen der oralen Kontrazeption bietet auch die lokale Kontrazeption Vorteile. So sind die entsprechenden Präparate hinsichtlich ihrer Formulierung einfach zu gestalten, da keine Magendarmpassage notwendig ist. Stattdessen kann z.B. durch Aerosole dafür gesorgt werden, daß die erfindungsgemäßen Mittel direkt an ihren Wirkort, d.h. an das Endometrium, gelangen.

Weitere Vorteile, die sich aus den einzelnen Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verwendung ergeben, ebenso wie diejenigen, die aus den erfindungsgemäßen Mitteln zur Kontrazeption sowie den erfindungsgemäßen Verfahren zur Kontrazeption resultieren sind sinngemäß bereits im Zusammenhang mit der Beeinflussung der Gefäßentwicklung gegeben worden und werden hierin durch Bezugnahme aufgenommen.

Darüber hinaus kann an vorteilhaften Wirkungen ausgeführt werden, daß durch die periodische Verabreichung des erfindungsgemäßen Mittels bzw. durch die erfindungsgemäßen Verfahren eine Zyklizität hinsichtlich des Aufbaus des Endometriums möglich wird, was mit Blick auf grundsätzliche medizinische bzw. biologische Überlegungen sinnvoll sein kann und eine therapeutische Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel darstellt, beispielsweise bei Menstruationsbeschwerden.

Ein besonders hervorzuhebender Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist darin zu sehen, daß die erfindungsgemäßen Mittel nach der Konzeption verabreicht werden können. Ohne im folgenden auf den Wirkmechanismus festgelegt werden zu wollen, sei ausgeführt, daß nach dem gegenwärtigen Verständnis vor, während und nach der Nidation durch die Beeinflussung der Ex-

pression des HMGI-C-Gens bzw. analoger Gene der Aufbau des Endometriums beeinflußt werden kann, so daß das Endometrium degeneriert und die Schwangerschaft unterbrochen wird.

Die im Zusammenhang mit der Verwendung der erfindungsgemäßen Sequenzen sowie der Sequenzen  $S_T$  im weitesten Sinne, einschließlich der entsprechenden Transkripte und Translationsprodukte, sowie den erfindungsgemäßen Mitteln, Kits und ggf. Verfahren zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung und zur Kontrazeption gemachten Ausführungen, gelten sinngemäß für deren Verwendung zur Geweberegeneration sowie für entsprechende erfindungsgemäße Mittel, Kits und Verfahren und werden hierin durch Bezugnahme aufgenommen.

Unter Geweberegeneration wird hierin sowohl Regeneration von Gewebe unter Rückgriff auf eben den zu regenerierenden Gewebetyp im Sinne einer Vermehrung der Masse des Gewebes wie auch die Herstellung von neuem Gewebe ausgehend von einem anderen Gewebe- oder Zelltyp als dem herzustellenden verstanden.

Darüberhinaus erlauben die erfindungsgemäßen Verwendungen, Mittel, Kits und Verfahren zur Geweberegeneration eine Regeneration von Gewebe, das bisher nicht oder nur schwer regeneriert werden kann bzw. macht entsprechende Regenerationsverfahren sowohl für das mit der Geweberegeneration betraute Personal einerseits als auch für den letztendlichen Empfänger des solchermaßen regenerierten Gewebes insgesamt sicherer, werden doch durch die erfindungsgemäße Verwendung sowie den erfindungsgemäßen Kit und das erfindungsgemäße Verfahren definierte Bedingungen geschaffen, die einen spezifischen Eingriff in die Abläufe der Geweberegeneration erlauben unter Vermeidung des Involvierens von Material aus biologischen Quellen, von dem zumindestens latent in Form möglicher viraler (Hepatitis C, HIV) und bakterieller Kontaminationen sowie durch immunologisch nicht tolerierte Faktoren (anaphylaktischer Schock) eine

Gefahr ausgeht.

Die Verwendung mindestens eines der erfindungsgemäßen Mittel in vivo ist aus eine Reihe von Gründen mit wesentlichen Vorteilen verbunden. So ist beispielsweise keine Entnahme von Material, aus welchen Gewebe und welchem Organismus auch immer, erforderlich. Somit unterbleiben auch irgendwelche Abstoßungsreaktionen infolge Gewebeunverträglichkeit und Probleme, die aus der Verwendung von Material aus biologischen Quellen resultieren könnten.

Umgekehrt kann die Verwendung mindestens eines der erfindungsgemäßen Mittel in vitro ebenfalls von Vorteil sein, nämlich dann, wenn unter den jeweils herrschenden Bedingungen im Organismus eine entsprechende Verwendung nicht möglich ist. Dies kann z.B. dann gegeben sein, wenn prinzipiell kein Gewebe zur Verfügung steht, das geeignet ist, als Ausgangsmaterial für das erfindungsgemäße Regenerationsverfahren zu dienen. Die Verwendung in/an Kulturen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die Zellkulturen, Gewebekulturen, Organkulturen und Kombinationen derselben umfaßt, erleichtert die kontrollierte Geweberegeneration in nicht unerheblichen Maße, können doch die erfindungsgemäßen Verwendungen bzw. hierzu verwendete Mittel und Verfahren unter definierten Bedingungen eingesetzt und vorgenommen werden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit bei derartigen in vitro-Systemen über den jeweiligen aktuellen Bedarf hinaus entsprechendes Material herzustellen und damit in der Lage zu sein, einen unvorhergesehenen Bedarf zu stillen.

Im Zusammenhang mit dieser Anmeldung soll eine therapeutische Behandlung auch eine solche zu kosmetischen Zwecken umfassen.

Weiterhin wird festgehalten, daß die Verwendung eines erfindungsgemäßen Mittels im erfindungsgemäßen Verfahren von ganz besonderem Vorteil ist.

Für das Verfahren zur Geweberegeneration kann auch eine Variante im Sinne der Verfahrensökonomie oder auch der Sicherheit von Vorteil sein, bei der die bereitgestellten bzw. kultivierten Zielzellen bereits mindestens eine der Sequenzen  $S_T$  oder  $S_{SA}$  exprimieren, wobei dann der erfindungsgemäße Verfahrensschritt Einführen von mindestens einer der besagten Sequenzen entfallen würde. Die nachfolgenden Schritte des Verfahrens bleiben unverändert.

In Abhängigkeit von dem zu regenerierenden Gewebe können verschiedene Verfahren ausgewählt werden zur Einführung der besagten Sequenzen  $S_T$  und/oder  $S_{AT}$ . Der Fachmann kann durch entsprechende Routineuntersuchungen das jeweils optimale Transformations- bzw. Transfizierungsprotokoll ermitteln.

Von ganz besonderem Vorteil sind Zielzellen, die vom Menschen stammen. Dabei kann es sich bei dem betreffenden Menschen um diejenige Person handeln, die das erfindungsgemäß regenerierte Gewebe erhalten soll, oder aber eine geeignete andere Spenderperson. Grundsätzlich können auch Zielzellen von einem toten Menschen verwendet werden. Letzteres kann z.B. dann der Fall sein, wenn kein geeigneter lebender Spender zur Verfügung steht, andererseits ein geeigneter Spender bereits tot ist und dessen Gewebe, beispielsweise altersbedingt, nicht mehr zu direkten Transplantationszwecken geeignet ist.

Es kann jedoch auch von Vorteil sein, wenn Zielzellen von einem anderen tierischen Organismus als dem Menschen stammen. So ist z.B. die Verwendung von Zielzellen, die beispielsweise von einem transgenen Tier stammen, unter Umständen dann besonders sinnvoll, wenn das transgene Tier Zielzellen liefert, die histokompatibel mit denen des Empfängerorganismus sind oder anderweitig vorteilhafte Eigenschaften aufweisen.

Die Verwendung von Zielzellen, die einen anderen Zelltyp darstellen als die im zu regenerierenden Gewebe enthaltenen Zelltypen, ist dann von Vorteil, wenn Zielzellen, die aus dem zu regenerierenden Gewebe entnommen sind, zu Regenerationszwecken nicht geeignet sind. Derartige Zielzellen können unter Verwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens, entsprechender Mittel und Kits dann zu einer Regeneration im Sinne einer Proliferation und Differenzierung veranlaßt werden.

Umgekehrt kann die Verwendung von Zielzellen die dem selben Zelltyp angehören, wie er im zu regenerierenden Gewebe enthalten ist, den Erfolg des Verfahrens erhöhen, vor allen Dingen dann, wenn das zu regenerierende Gewebe noch so weit intakt ist, der Umfang des noch vorhandenen Gewebes jedoch nicht ausreicht, um die jeweilige biologische Funktion im vollen Umfang zu erfüllen.

Die (Ent-)Differenzierung der Zielzellen unter dem Einfluß von mindestens einer der erfindungsgemäßen Sequenzen  $S_{AT}$  oder der Sequenzen  $S_T$  im weitesten Sinne, einschließlich der entsprechenden Transkripte und Translationsprodukte, sowie gegen diese gerichtete erfindungsgemäße Mittel, zu pluripotenten Stammzellen erlaubt, daß Zellen in einen Zustand versetzt werden, der eine Entwicklung der jeweiligen Zelle in jeden mesenchymalen Zelltyp und damit die Regeneration nahezu jeden beliebigen mesenchymalen Gewebes erlaubt. Dies schließt auch ein, daß die jeweilige Richtung in die die erfindungsgemäße Regeneration letztlich läuft durch den Einfluß zusätzlicher Faktoren, gegebenenfalls des zellulären Umfelds, in dem sich die Zelle befindet bzw. in den die Zelle eingebracht wird, bestimmt wird.

Vorteilhafte Effekte ergeben sich dann, wenn Zielzellen des erfindungsgemäßen Verfahrens mit anderen Zellen und/oder Zelltypen co-kultiviert werden. Wie im obigen Abschnitt bereits

angedeutet, kann infolge der Co-Kultivierung maßgeblich Einfluß genommen werden auf die Richtung der (Re-)Differenzierung der Zielzellen im Sinne einer Geweberegeneration. Ohne im folgenden darauf festgelegt werden zu wollen, kann davon ausgegangen werden, daß offensichtlich von den zur Co-Kultivierung verwendeten Zellen Einflüsse ausgehen, die den Differenzierungszustand der Zielzellen beeinflussen. Eine derartige Einflußnahme kann durch mehr oder weniger lösliche Faktoren, aber auch zellulär vermittelt sein, wobei letzteres auch Wechselwirkungen von Zellmembranstrukturen bzw. -komponenten im weiteren Sinne sowie andere physikalische oder chemische Phänomene, wie z.B. Membranpotentiale, umfaßt.

Je nach Art des zu regenerierenden Gewebes, sowie der grundsätzlich zur Verfügung stehenden Quellen, kann das Material, das einem Organismus entnommen wird, aus der Gruppe ausgewählt werden, die zellhaltige biologische Flüssigkeiten, Zellen, Einzelzellen, Gewebe und Organe umfaßt. Mit der Entnahme von zellhaltigen biologischen Flüssigkeiten bzw. Einzelzellen wird gewährleistet, daß weitergehende Schritte, die der Gewinnung von Einzelzellen aus Geweben oder Organen dienen, weitestgehend vermieden werden. Damit wird sichergestellt, daß tatsächlich jene Zellen zu Regenerationszwecken herangezogen werden, die für den jeweiligen Fall als am besten geeignet erscheinen. Darüber hinaus kann jedoch auch von Vorteil sein, Gewebe oder sogar vollständige Organe zu entnehmen. So ist denkbar, daß mit der Entnahme von Gewebe oder Organen mehrere Zelltypen zur Verfügung stehen, die dann im Rahmen eines Routinetestverfahrens hinsichtlich ihrer Eignung getestet werden. Außerdem kann sich bei Entnahme von Geweben oder Organen ein Vorteil dergestalt ergeben, daß ansonsten die Entnahme geeigneten Zellmaterials unmöglich wäre.

Das Einbringen von Zielzellen nach Einführen von mindestens einer der erfindungsgemäßen Sequenzen  $S_{AT}$  oder der Sequenzen  $S_T$



in einen tierischen Organismus bietet Vorteile insoweit, als daß der jeweilige tierische Organismus, einschließlich des Menschen, damit biologisch aktives Gewebe enthält, um diesbezüglich vorhandene Defekte oder Defizite zu beseitigen. Die Einführung der Zielzellen kann dabei in der Form vorgenommen werden, daß die Zielzellen als Einzelzellen oder aber auch bereits nach Kultivierung bereits in Form von Zellaggregaten, Gewebe oder dergleichen vorliegen. Schließlich ist auch grundsätzlich denkbar, daß die Zielzellen in einen tierischen Organismus eingebracht werden, um sich dort unter dem Einfluß des biologischen Systems weiter zu entwickeln. Eine spätere Entnahme der im biologischen System, d.h. tierischen Organismus, weitergehend modifizierten und/oder vermehrten und/oder differenzierten Zielzellen soll damit ebenfalls umfaßt sein.

Es kann von Vorteil sein, nach Einführen von mindestens einer der erfindungsgemäßen Sequenzen  $S_{AT}$  oder der Sequenzen  $S_T$  in die Zielzellen deren Expression in den Zielzellen zu induzieren, bevor die Zielzellen in einen tierischen Organismus eingebracht werden. Der Vorteil ist darin zu sehen, daß somit der mögliche Einfluß des biologischen Systems auf die Differenzierung begrenzt wird. Dies kann besonders dann von Vorteil sein, wenn in einer zellulären Umgebung aufgrund der vorhandenen Differenzierungsfaktoren bzw. -signale eine Differenzierung der Zielzellen in die gewünschte Richtung nicht gewährleistet wäre.

Umgekehrt ist auch vorteilhaft, wenn nach Einführen von mindestens einer der erfindungsgemäßen Sequenzen bzw. der Sequenzen  $S_T$ , deren Expression in den Zielzellen induziert wird, nachdem die Zielzellen in einen tierischen Organismus eingebracht wurden. Diese nachträgliche Induktion kann dann von Vorteil sein, wenn die Proliferation und/oder Differenzierung der Zielzellen erst unter dem Einfluß der Zielregion oder des Zielgewebes mit ihren/seinen spezifischen Differenzierungssignalen und -fakto-

ren erfolgen soll, um eine vorzeitige Differenzierung in eine andere als die erwünschte Richtung auszuschließen.

Sinngemäß ergeben sich die obengenannten Vorteile auch mit Blick darauf, ob die in einen tierischen Organismus eingebrachten Zielzellen in einem differenzierten und/oder differenzierungskompetenten Zustand sind.

Ist der tierische Organismus, in den die Zielzellen eingebracht werden, ein menschlicher Organismus, so ergeben sich daraus besondere Vorteile, unter anderem mit Blick auf die Behandlung degenerativer Krankheiten, wie z.B. jene des arthrotischen Formenkreises oder Muskeldystrophie. Ähnlich den im Zusammenhang mit der Gewinnung geeigneter Zielzellen diskutierten Vorteile, resultieren solche auch daraus, die Zielzellen in einen Organismus einzubringen, der identisch mit dem Organismus ist, aus dem die Zielzellen entnommen wurden.

Umgekehrt kann es auch sinnvoll sein, daß der Organismus, in den die Zielzellen eingebracht werden, von dem Organismus, aus dem Zielzellen stammen, verschieden ist, so z.B. dann, wenn der Organismus, in den die Zielzellen eingebracht werden, über kein geeignetes Ausgangsmaterial - mehr - verfügt.

Ganz besondere Vorteile ergeben sich bei den erfindungsgemäßen Verfahren dann, wenn mindestens eine der erfindungsgemäßen Sequenzen  $S_{AT}$  oder der Sequenz  $S_T$  in das im Organismus befindliche zu regenerierende Gewebe und/oder die entsprechenden Zellen eingeführt wird. Durch eine derartige Maßnahme wird gewährleistet, daß keinerlei chirurgische Eingriffe, weder zur Entnahme, noch zum Wiedereinbringen entsprechenden Materials erforderlich sind, was besonders dann von zentraler Bedeutung ist, wenn die Regionen, aus denen das Material entnommen wird bzw. in die das Material eingebracht wird, nur invasiv zugänglich sind. Darüber hinaus verringert sich der Arbeitsaufwand,

sowie die Gefahr, daß das zu regenerierende Gewebe kontaminiert wird oder aber unter den Bedingungen einer in vitro-Kultivierung eine nicht optimale regenerative Entwicklung auftritt.

Das Einbringen der betreffenden Konstrukte als solches in das zu regenerierende Gewebe und/oder die entsprechenden Zellen unter Verwendung von gentherapeutischen Verfahren stellt eine ganz besonders vorteilhafte Möglichkeit dar, wobei besondere Vorteile aus der Verwendung geeigneter viraler Systeme resultieren. Der Fachmann kann im Rahmen von Routinetests für den betreffenden Anwendungsfall das für das Einbringen der Sequenzen erforderliche Verfahren ermitteln.

Schließlich ergeben sich weitere Vorteile daraus, daß die Expression der eingeführten erfindungsgemäßen Sequenzen sowie der Sequenzen  $S_T$  durch mindestens ein Mittel  $M_{MAKS}$  und/oder mindestens ein Mittel  $M_{MAKP}$  und/oder mindestens ein Translationsprodukt TP und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel ES beeinflußt wird. Damit besteht die Möglichkeit, den Umfang der Regeneration sowohl hinsichtlich des räumlichen Musters als auch hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs zu steuern.

Die erfindungsgemäßen Verwendungen und Mittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen sind allgemein insoweit von Vorteil, als das damit eine spezifische Therapie der Tumorerkrankungen möglich wird, ohne daß systemische Nebenwirkungen auftreten, wie dies bei anderen Therapien zur Behandlung von Tumorerkrankungen, wie z.B. der Chemotherapie oder der Strahlentherapie, der Fall ist. Wie bereits ausgeführt, weisen nur wenige Gewebe im gesunden Organismus eine Expression der erfindungsgemäßen Sequenzen  $S_{AT}$  bzw. der Sequenzen  $S_T$  auf, die hingegen stark bei eine Reihe von Tumorerkrankungen exprimiert werden. Demzufolge erlauben die erfindungsgemäßen Mittel, Kits und Verfahren, die

eine Spezifität für die besagten Sequenzen aufweisen, eine spezifische Therapie des Krebsleidens, die infolge des zugrundeliegenden Wirkmechanismus darüberhinaus frei von Nebenwirkungen ist.

Obwohl nicht darauf beschränkt, ergeben sich ganz besondere Vorteile hinsichtlich Spezifität und Verringung der Nebenwirkungen sowie Wirksamkeit des erfindungsgemäßen Mittels dann, wenn der zu behandelnde Tumor Expression eines Gens aufweist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die MAG-Gene, High Mobility Group Protein-Gene, HMGI-C-Proteine, HMGI-Y-Gene sowie deren Derivate umfaßt. Gleiches gilt auch für die Verwendung mindestens eines der erfindungsgemäßen Mittel zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

Weitergehende Vorteile der verschiedenen Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Mittel und Kits, die diese einzeln oder in beliebiger Kombination enthalten, zur Behandlung von Tumorerkrankungen sowie der erfindungsgemäßen Verwendungen ergeben sich sinngemäß aus den Erläuterungen im Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen Verwendungen der erfindungsgemäßen Sequenzen  $S_{AT}$  sowie der Sequenzen  $S_T$  im weitesten Sinne, einschließlich der entsprechenden Transkripte und Translationsprodukte, Mittel und Kits und ggf. Verfahren zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, zur Kontrazeption und zur Geweberegeneration und werden hiermit durch Bezugnahme aufgenommen.

Die in der Erfindung beanspruchten DNA-Sequenzen sind in den Figuren 1 bis 19 dargestellt. Des weiteren sind die Sequenzen zusammen mit weitergehenden allgemeinen Angaben im Sequenzprotokoll zusammengefaßt, wobei

Fig. 1	SEQ ID NO: 1;
Fig. 2	SEQ ID NO: 2;
Fig. 3	SEQ ID NO: 3;

Fig. 4        SEQ ID NO: 4;  
Fig. 5        SEQ ID NO: 5;  
Fig. 6        SEQ ID NO: 6;  
Fig. 7        SEQ ID NO: 7;  
Fig. 8        SEQ ID NO: 8;  
Fig. 9        SEQ ID NO: 9;  
Fig. 10       SEQ ID NO: 10;  
Fig. 11       SEQ ID NO: 11;  
Fig. 12       SEQ ID NO: 12;  
Fig. 13       SEQ ID NO: 13;  
Fig. 14       SEQ ID NO: 14;  
Fig. 15       SEQ ID NO: 15;  
Fig. 16       SEQ ID NO: 16;  
Fig. 17       SEQ ID NO: 17;  
Fig. 18       SEQ ID NO: 18; und  
Fig. 19       SEQ ID NO: 19 entspricht.

Sofern die in den Figuren 1 bis 19 angegebenen Basen von A, C, G und T abweichen, gilt folgende Nomenklatur:

R kann A oder G,  
Y kann C oder T,  
K kann G oder T,  
M kann A oder C,  
S kann G oder C, und  
W kann A oder T sein.

Zur weiteren Veranschaulichung der Erfindung werden im folgenden noch acht Beispiele angeführt, die aus der Fülle des zur Verfügung stehenden Materials herausgegriffen sind.

Die in den folgenden Beispielen verwendeten Techniken werden im folgenden zusammenfassend vorgesehlt. Sofern für das einzelne Beispiel Änderungen erforderlich sind, werden diese an den jeweiligen Stellen angegeben.

Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR)

Die Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) umfaßt die Umschreibung von RNA in cDNA, die dann einer herkömmlichen Polymerase-Kettenreaktion unter Verwendung geeigneter Primer unterzogen wird.

Bei den hier beschriebenen Beispielen erfolgte die Isolierung der RNA mit Hilfe des TRIzol Reagenz (Life Technologies, Gaithersburg, U.S.A.), wobei das Gewebe, Normalgewebe ebenso wie Tumorproben, in der Zeit zwischen Entnahme/Operation und Beginn der RNA-Isolierung in flüssigem Stickstoff gelagert wurde.

Die RNA wurde unter Verwendung der M-MLV Reversen Transkriptase (Life Technologies, Gaithersburg, U.S.A.) in cDNA umgeschrieben und dann für die RT-PCR eingesetzt.

Die RT-PCR erfolgte als sog. nested PCR, also als Abfolge von zwei Polymerase-Kettenreaktionen, bei denen die verwendeten Primer ineinander verschachtelt sind. Als Sonderfall wurden bei der hier verwendeten Polymerase-Kettenreaktion die Primer lediglich auf einer Seite verschachtelt, auf der anderen Seite wurden für beide Polymerase-Kettenreaktionen die gleichen Primer verwendet. Einzelheiten und die Lage der Primer innerhalb der Exons des HMGI-C sind schematisch in Abb. 1 gezeigt.

Abb. 1 ist nunmehr Fig. 20.

Abb. 1 zeigt die Genomische Struktur des HMGI-C-Gens, RNA bzw. cDNA und Lage der für die RT-PCR verwendeten Primer.

Die in Abb. 1 dargestellte PCR erfaßt keine verkürzten oder aberranten Transkripte, denen die Exons 4 und 5 fehlen. In Ergänzung zur PCR mit den oben gezeigten Primern wurde daher in einigen Fällen eine PCR eingesetzt, bei der der Primer Reverse 4 (s. Abb. 1) durch einen Primer aus dem 3. Exon ersetzt wurde. Die Sequenzen aller verwendeten Primer sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Tab. 1: Zur RT-PCR des HMGI-C benutzte Primer, ihre Sequenz (jeweils von 5' nach 3') und ihre Lage innerhalb des Gens (vgl. auch Abb. 1).

Primer-Bezeichnung	Sequenz	Lage
SE1	CTTCAGCCCAGGGACAAC	Exon 1
P1	CGCCTCAGAAGAGAGGAC	Exon 1
Revex 3	TTCCTAGGCCTGCCTCTT	Exon 3
Revex 4	TCCTCCTGAGCAGGCTTC	Exon 4/Exon 5

Polymerase-Kettenreaktion zur schnellen Amplifizierung von 3'cDNA-Enden (3'RACE PCR, rapid amplification of cDNA ends).

Das Verfahren wurde angewandt wie beschrieben bei Schoenmakers (Schoenmakers et al., Nature Genet 10:436-444 (1995)).

#### Zytogenetische und molekularzytogenetische Methoden

Die zytogenetischen und molekularzytogenetischen Methoden (Fluoreszenz in situ-Hybridisierung) wurde nach publizierten Standardmethoden durchgeführt (Bullerdiel et al., Cytogenet Cell Genet 45:187-190 (1987); Kievits et al., Cytogenet Cell Genet 53:134-136 (1990)). Es wurden die folgenden Sonden benutzt: CRM133, CRM76, CRM99, CRM53 (Schoenmakers et al., Nature Genet 10:436-444 (1995))

#### Beispiel 1: Expression des HMGI-C-Gens in normalem Gewebe

Verschiedene Gewebetypen wurden mittels RT-PCR auf die Expression des HMGI-C-Gens untersucht, wobei ausschließlich Gewebe getestet wurde, das nicht aus Tumormaterial stammt.

Die Ergebnisse sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Tab. 2: Auf Expression des HMGI-C-Gens untersuchte Gewebe, deren Herkunft (epithelial/mesenchymal) und Umfang der Expression des HMGI-C-Gens



Gewebe	Herkunft	Expression des HMGI-C-Gens
Myometrium, glatte Muskulatur	mesenchymal	-
Fettgewebe, Unterhaut und Mamma	mesenchymal	-
Endometrium	epithelial/mesenchymal	++
Nabelschnur	mesenchymal	-
Blutgefäße (adult)	mesenchymal	(+)
Blutgefäße (fetal)	mesenchymal	++
Haut (fetal, 11. Schwangerschaftswoche)	epithelial/mesenchymal	++
Knorpel	mesenchymal	-
Knorpel (fetal, 11. Schwangerschaftswoche)	mesenchymal	++

++ : starke Expression  
 + : schwache Expression  
 (+) : sehr schwache Expression  
 - : Expression nicht nachweisbar

Von den untersuchten Normalgeweben zeigten Blutgefäße eines Erwachsenen eine sehr schwache und fetale Blutgefäße (Arteria und Vena umbilicalis) eine deutlich stärkere Expression des HMGI-C-Gens. Deutliche Expression des HMGI-C-Gens fand sich darüberhinaus auch in Endometriumproben der Proliferationsphase und den fetalen Geweben. Alle anderen Gewebe zeigten dagegen keine Expression.

Die Untersuchungen wurden exemplarisch an dem Gen des HMGI-C durchgeführt; bei dem Gen HMGI-Y sind aber vergleichbare Ergebnisse aufgrund der weitgehenden Sequenzhomologie und der vergleichbaren Expressionsmuster in der Embryonal-/Fetalentwicklung der Maus zu erwarten.

Beispiel 2: Aberrante Transkripte des HMGI-C-Gens

cDNA wurde aus etablierten Zelllinien und primärem Tumormaterial menschlicher benigner mesenchymaler Tumoren (Uterus-Leiomyome, Hamarto-Chondrome der Lunge, aggressives Angiomyxom) und von Tumoren der Kopfspeicheldrüsen isoliert, mittels RACE-PCR amplifiziert und anschließend sequenziert.

Die so erhaltenen Sequenzen werden mit der Sequenz des nativen HMGI-C-Gens verglichen.

Als aberrantes Transkript wurde nach den Ergebnissen der Sequenzierung ein Transkript bzw. dessen cDNA dann bezeichnet, wenn mindestens die Sequenz der Exons 1-3 (von insgesamt 5 Exons) vorhanden ist und auf die Sequenz von Exon 3 eine andere als die Sequenz von Exon 4 bzw. auf die Sequenz von Exon 4 eine andere als die Sequenz von Exon 5 folgt. Die an das HMGI-C-Gen fusionierten Sequenzen wurden dann als ektopisch bezeichnet, wenn ihre Herkunft aus einem anderen Bereich des Chromosoms 12 als dem des HMGI-C oder von einem anderen Chromosom gesichert werden konnte.

Bei den solchermaßen durchgeführten Versuchen wurden diverse, in den Figuren 1-19 beschriebene aberrante Transkripte erhalten. Die Sequenz der Transkripte beginnt jeweils mit dem ersten Nukleotid des 1. Exons des HMGI-C-Gens, wobei der Bereich der Sequenz zwischen dem ersten Nukleotid des ersten Exons und dem ersten Nukleotid des Primers aus einer Datenbank ergänzt wurde. Die Sequenz enthält entweder die komplette Sequenz bis zum Poly-A-Schwanz oder einen Teil davon. In jedem Fall geht die Sequenz deutlich über das 3. Exon bzw. das 4. Exon hinaus und charakterisiert damit das aberrante Transkript.

Beispiel 3: Rearrangierung des HMGI-C-Gens in Hämangioperizytomen

An Paraffin-eingebettetem Tumormaterial von zwei Tumoren wurde eine Fluoreszenz in situ-Hybridisierung durchgeführt. Als Sonden wurden dabei Cosmid-Klone benutzt, die aus dem Bereich des HMGI-C bzw. unmittelbar 3'- und 5'-flankierenden Sequenzen stammten. Die Untersuchungen wurden an Interphase-Zellkernen, die aus dem Tumormaterial isoliert wurden, durchgeführt und zeigten, daß bei den untersuchten Tumoren die Bruchpunkte innerhalb des von den Cosmiden abgedeckten Bereiches lagen, so daß daraus auf einen gleicher Mutationstyp wie bei den anderen mesenchymalen Tumoren geschlossen werden konnte.

Beispiel 4: Differenzierung von Zellen mit mutiertem HMGI-C-Gen

Zellen von Tumoren mit nachgewiesener Rearrangierung des HMGI-C (3 Lipome, 5 Lungenhamartome, 2 Uterusleiomyome) wurden mit normalen Knorpelzellen Co-kultiviert. Die Zellkulturbedingungen (Bullerdiek et al., Cytogenet Cell Genet 45:187-190 (1987)) wurden dabei für die Co-Kultivierung so gewählt, daß in der Kultur der differenzierte Status der Knorpelzellen aufrechterhalten wurde (kein Zusatz von fetalem Kälberserum). Die Tumorzellen stammten aus Primärkulturen mit Zusatz von fetalem Kälberserum. In der Zellkultur differenzierten die Tumorzellen zu Knorpelzellen, unabhängig davon, ob es sich dabei um Tumoren handelt, die Knorpel enthalten hatten oder ob dies nicht der Fall war.

Beispiel 5: Hemmung der Neo-Angiogenese und der Neo-Vaskularisierung

Vorgänge der Neo-Angiogenese, Neo-Vaskularisierung sowie Störungen der Vaskularisierung spielen eine wichtige Rolle nicht

nur bei der Entstehung von Tumoren, sondern auch bei vielen anderen Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus (Battegay et al., J.Mol. Med. 1995 (73), 333-346). Im Rahmen des hier beschriebenen Beispiels, wurde die Rolle des HMGI-C-Gens bezüglich der Neo-Angiogenese und der Neo-Vaskularisierung unter Verwendung der eingangs beschriebenen Techniken und unter Einbeziehung von Klonalitätstest (Noguchi et al., Cancer Res. 52:6594-6597 (1992) untersucht. Durch die eingangs vorgestellten Techniken sowie die Klonalitätstests wurde gezeigt, daß die beobachtete Vaskularisierung von den Tumorzellen selbst ausgeht. Wegen der Rolle des HMGI-C bei Proliferation und Differenzierung von Perizyten, der von den Tumorzellen ausgehenden Neo-Vaskularisierung bei Myomen, Lipomen, Leiomyomen und aggressiven Angiomyxomen und aufgrund der Daten zur Genexpression können die (Neo-)Angiogenese und auch die (Neo-)Vaskularisierung durch die in den Figuren 1-19 dargestellten Sequenzen, die Sequenzen  $S_T$ , die erfindungsgemäßen Mittel, Kits und ggf. Verfahren bzw. durch deren Verwendung in der erwünschten Weise beeinflusst werden.

#### Beispiel 6: Behandlung von Endometriose

Der Begriff Endometriose bezeichnet das Vorkommen von ektopischem Endometrium, das "an den normal-zyklischen und pathologischen Veränderungen des Endometrium corporis" (Psychrembel, 1982) teilnimmt. Der histologische Aufbau entspricht insofern dem des normalen Endometriums, als epitheliale und mesenchymale Anteile vorhanden sind. Es wurde unter Verwendung der eingangs beschriebenen Techniken entdeckt, daß ähnlich wie bei physiologisch normalem Endometrium der Aufbau auch des ektopischen Endometriums auf der Expression des HMGI-C-Gens beruht. Demzufolge kann eine Behandlung von Endometriose auf der Verwendung der in den Figuren 1-19 dargestellten Sequenzen, der Sequenzen  $S_T$ , der erfindungsgemäßen Mittel bzw. deren Verwendung beruhen.

Beispiel 7: Kontrazeption

Unter Verwendung der eingangs beschriebenen Techniken wurde gezeigt, daß die Expression des HMGI-C-Gens am Aufbau des Endometriums beteiligt ist. Demzufolge werden durch die in den Figuren 1-19 dargestellten Sequenzen, die Sequenzen S<sub>T</sub>, und die erfindungsgemäßen Mittel deren Verwendung Mittel und Verfahren zur Kontrazeption geschaffen.

Beispiel 8:

Unter Verwendung der eingangs beschriebenen Techniken wurden drei Hamarto-Chondrome der Lunge untersucht, die alle eine Translokation zwischen Chromosom 12 und 14 mit Präsenz von zwei normalen Chromosomen 12 und einem Derivat 14 zeigten, während das korrespondierende Derivat 12 fehlte. Der Chromosomenbruchpunkt auf Chromosom 12 lag 5' vom HMGI-C, dessen Expression ebenfalls in allen Tumoren gezeigt wurde.

Damit wird belegt, daß durch Einbringen einer der Sequenzen S<sub>T</sub> oder S<sub>AT</sub> eine Proliferation von normalem Gewebe bedingt wird, die zu Zwecken der Geweberegeneration oder der Stimulierung der Angiogenese oder Vaskularisierung verwendet werden kann.

Beispiel 9: Expression des HMGI-C-Gens bei der Knorpelbildung während der Embryonalentwicklung der Maus

Ein cDNA Fragment des HMGI-C Gens der Maus (ca. 1,8 kb Länge, ca. 800 bp 5'UTR bis 200 bp 3'UTR) wurde in einen in vitro-Translationsvektor kloniert. Die Präsenz der T7 bzw. Sp6 RNA Polymerase Promotoren wurde benutzt, um eine zur in situ-RNA-RNA-Hybridisierung geeignete RNA-Sonde herzustellen. Diese Sonde wurde dann zur Hybridisierung an Gewebeschnitten von Mausembryonen verschiedener Entwicklungsstadien benutzt. Die Ergebnisse zeigen, daß u.a. eine sehr starke Expression des

Gens bei der Knorpelbildung aus mesenchymalen Vorläuferzellen erfolgt. Die Expression ist dabei nicht nur bei Mesenchym mesodermaler, sondern auch ektodermaler Herkunft (Kopfbereich) festzustellen.

Beispiel 10: Transfektionsstudien mit Expressionskonstrukten und Antisense-Konstrukten des HMGI-C und dessen Derivaten

In einen eukaryontischen Expressionsvektor wurden das o.g. cDNA-Fragment der Maus bzw. eine entsprechende Antisense-Sequenz kloniert. Es steht in diesem Konstrukt unter Kontrolle der LTR-Sequenz des Moloney murine sarcoma virus. Das Konstrukt wurde dann zur Lipofectin-vermittelten Transfektion in verschiedene primäre und etablierte Zellen benutzt. Zur Selektion stabiler Transfektanten diente Ampicillin. Es zeigte sich, daß bei Transfektion in primäre menschliche fetale Fibroblasten die Anzahl der kumulativen Populationsverdopplungen der Transfektanten gegenüber Kontrollen, die nur mit dem Vektor transfiziert wurden, signifikant erhöht werden konnte. Ein umgekehrter Effekt trat bei Transfektion des Antisense-Konstruktes auf. Das gleiche Vektor-System wurde dann auch zur Klonierung der beschriebenen aberranten Transkripte des menschlichen HMGI-C benutzt, bei denen eine Erhöhung der Anzahl der kumulativen Populationsverdopplungen ebenfalls registriert werden konnte. Die Erhöhung lag dabei je nach verwendeter cDNA-Sequenz um 10-35 % höher als bei der cDNA-Sequenz der Maus.

Beispiel 11: DNA-relaxierende Wirkung der von den aberranten Transkripten abgeleiteten Proteine

Unter Verwendung der DNA-Sequenzen SEQ ID No. 1 - 19, die aus Teilen der cDNA-Sequenz des HMGI-C Gens sowie daran meist im Anschluß an das 3. Exon dieses Gens angefügten anderen DNA-Sequenzen bestehen, wurden im Expressionsvektor pET7C rekombi-

nante Proteine hergestellt und aufgereinigt. Die so gereinigten Proteine wurden dann in dem von Nissen und Reeves (J. Biol. Chem. 270, 4355-4360, 1995) beschriebenen Topoisomerase vermittelten Relaxierungs-Assay auf die Bildung sogenannter negativer supercoils untersucht. Es zeigte sich dabei, daß die Fähigkeit zur Induktion solcher negativer supercoils bei allen Derivaten höher als beim unveränderten und als Kontrolle verwendeten rekombinanten HMGI-C Protein war. Da geschlossen werden kann, daß u.a. die Interaktion der Proteine mit der DNA die therapeutische Wirkung beeinflußt, läßt sich daraus ableiten, daß allen gezeigten Sequenzen eine verbesserte Wirkung in bezug auf die genannten Anwendungen zukommt.

Die in der vorstehenden Beschreibung sowie in den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in beliebiger Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.

SEQUENZPROTOKOLL

## (1) ALLGEMEINE ANGABEN:

## (i) ANMELDER:

- (A) NAME: Prof. Dr. Jörn Bullerdiek
- (B) STRASSE: Weißdornpfad 14
- (C) ORT: Bremen
- (E) LAND: Bundesrepublik Deutschland
- (F) POSTLEITZAHL: 28355

## (ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Nukleinsäuresequenzen von Genen der High Mobility Group Proteine sowie Verwendungen derselben

## (iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 19

## (iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk
- (B) COMPUTER: IBM PC compatible
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30
- (EPA)



- 91 -

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 566 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

ATGAGCGCAC GCGGTGAGGG CGCGGGGCAG CCGTCCACTT CAGCCCAGGG ACAACCTGCC	60
GCCCCAGCGC CTCAGAAGAG AGGACGCGGC CGCCCCAGGA AGCAGCAGCA AGAACCAACC	120
GGTGAGCCCT CTCCTAAGAG ACCCAGGGGA AGACCCAAAG GCAGCAAAAA CAAGAGTCCC	180
TCTAAAGCAG CTCAAAGAA AGCAGAAGCC ACTGGAGAAA AACGGCCAAG AGGCAGACCT	240
AGGAAATGGA ATAAACAGGA TTCCCAGGAG TGACTTGGTT CTGAATGACT TGGAAAGTCAA	300
AAGGAAGAGT CCGTTTCTCC AGTAACAAA GTCTGCCTGA CAAGAGGCTC TAAGCTGTCC	360
TGGATGCCAA TCTTTGTGCC GACTACTTTA CAGTGATTGA TTGCTCATAC TTCACGGCAA	420
CCCTGTGGAA TAGATAACAT CATCATCCCC CTTTTTACTG AGGTGTGGGG AAGTTACCTC	480
TATTGCCCAT GATCATAGTT TAGCTGGCGC TGCTTTATAA AAGAATGAAT GAATAAATTA	540
ATGAATGAAA AAAAAAAAAA AAAAAA	566

- 92 -

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 2:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 615 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

ATGAGCGCAC GCGGTGAGGG CGCGGGGCAG CCGTCCACTT CAGCCCAGGG ACAACCTGCC	60
GCCCCAGCGC CTCAGAAGAG AGGACGCGGC CGCCCCAGGA AGCAGCAGCA AGAACCAACC	120
GGTGAGCCCT CTCCTAAGAG ACCCAGGGGW AGACCCAAAG GCAGCAAAAA CAAGAGTCCC	180
TCTAAAGCAG CTCAAAAGAA AGCAGAAGCC ACTGGAGAAA AACGGCCAAG AGGCAGACCT	240
AGGAAATGGW ATAAACAGGA TTCCCAGGAG TGAATTGGYT CTGAATGACT TGAAGTCAA	300
AAGGAAGAGT CCGYYTCTCC AGTAACAAAA GTATGCCTGA CAAGAGGCTC TAAGCTGTCC	360
TGGATGCCAA TCTTTGTGCC GACTACTTTA CAGTGATTGA TTGCTCATA CTCACGSAA	420
CCCTGTGGTA TAGATAACAT CATCATCCCC CCTTTTACTG AGGTGTGGGG AAGTTTATCT	480
CTATTGCCCA TGATCATAGT TTAGCTGGCG CTGCTTTATA AAAGAATGWA TGWAGAAATT	540
AATGWATGAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA	600
TGTCGACGGA TCCTT	615

- 93 -

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 849 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	ACAACCTGCC	60
GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	120
GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	GGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	180
TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	240
AGGAAATGGA	AGAAGACAGG	AATGTCAGGC	CTCTGAGCTC	AAGCTAAGCC	ATCATATCCC	300
CTGTGACCTG	YATGTATACA	TCCAGATGGC	CTGAAGCAAC	TGAAGCATCC	ACAAAAGAAG	360
TGCAAATAGC	CAGGTCTCTG	CTTAGSTTGA	CGACATTCCA	CCATTGTGAC	CTGTTCTCTG	420
CGCACCCCTAA	CTGATCAATT	GACCTTATGA	CAATACACCC	TCCCCGCCCT	TGAGATAATG	480
TACTTTGAGA	TATYCCCCCT	ACCCTTGAGA	AGGTACTTTG	TGATATTTCC	CCACCCCTGA	540
GAAGGTACTT	TGTGATATTC	TCCCACCCTT	GAGAAGTTAC	TTGTGTATAT	TCCCCCACC	600
TTGAGAAGGT	ACTTTGTGAT	ATTCCCCCAC	CCTTGAAAAG	GTACTTTGTA	ATACTCTCCC	660
TGCCCTTGAG	AATGTACTTT	GTGAGATCTA	CCCCCTGCTC	CTAACTCAAC	CGCCTATCCC	720
AAACCTATAA	GAACTAACGA	TAATCCCACC	ACACTTTGCT	CACTCTCTTT	TCAGACTCAG	780
CCCACCTGCA	CCCAGGTGAT	TAAAAAGCTT	TATTGCTCAC	ACAAAAA	AAAAGATGTC	840
GACGGATCC						849

- 94 -

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 4:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 774 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 4:

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	ACAACCTGCC	60
GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	120
GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACTCAGGGGA	AGACCCAAAG	GCAGCAAAA	CAAGAGTCCC	180
TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	240
AGGAAATGGC	CACAACAAGT	TGTTCAGAAG	AAGCCTGCTC	AGGTTTCATGC	TGGAGGATGA	300
ACCATTGCCA	GCAGCCGGA	CGACTGCCAG	CGACTCCTGC	TTCCTTTGCT	CTACCTTCTC	360
TACCCTATCC	TTAATATTAT	TACAGGAGCA	AGCCTCCATT	GACTTTCTGT	TCCCTAAACA	420
GGCATGACGC	TACTATTTTC	CCTTTCCACA	GATAATACTT	CAAAAAGAGT	TCGTAAGTTA	480
CCCAATGCCA	AATATATAAA	ATTGGCATAT	TAATTGCACT	GCATCTACTA	CGTGTAGCTA	540
AGATTCAAAT	TTCTCAGCAA	GGTCTTCATT	ATCCAGCCTA	ACCTAACTTT	CACCAATCTC	600
CTCAAAATTT	GTATTCCAGC	CTTGATGAAT	TTATCTTCCT	GCAATAAAGA	ATATTTGCTG	660
TCAAAAAAAA	AAAAAAAAG	ATGTCGACGG	ATCCTTTAGT	AGTAGTAGGC	GGCCGCTCTA	720
GAGGATCCAA	GCTTACGTAC	GCGTGCATGC	GACGTCATAG	CTCTTCTATA	GTGT	774

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 5:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 506 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 5:

ATGAGCGCAC GCGGTGAGGG CGCGGGGCAG CCGTCCACTT CAGCCCAGGG ACAACCTGCC	60
GCCCCAGCGC CTCAGAAGAG AGGACGCGGC CGCCCCAGGA AGCAGCAGCA AGAACCAACC	120
GGTATTAAGA AGAGAGAAAG AATCTGAGAA ATTATGGCGT ACTCAACTGT GGACAGCTGA	180
AAGTCTGGCA TAGCGTGCCC TCATCATCAC AAATGGGCTC GCATTACAAG CTACACTTAT	240
TTGACAAC TA TCAGCATTTG TCAACCGGCA CTCAGATTTG AAGACTCATT TCACAGCTGG	300
AGCAAGAGAA GACAGGAAGG AAAAATCAGA GTAAGGTTTC AATGAGTTTC TGCAAATTCT	360
CAGAAGTTTT GCTGCCACTC AGTGTCACAA TAACAAAAG AAATAAAAAT AGCTGATATT	420
TACTAAACAA AAAAAAAAAA GATGTCGACG GATCCTTTAG TAGTAGTAGG CGGCCGCTCT	480
AGAGGATCCA AGCTTACGTA CGCGTG	506

- 96 -

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 6:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 349 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 6:

ATGAGCGC	AC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	ACAACCTGCC	60
GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	AGCAGCAGCA	AGAACCAACC		120
GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC		180
TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT		240
AGGAAATGGC	CTACTATTGC	ACTTTGCACA	CACTGGATAA	ACATCTGCTG	AATGAGTGGA		300
CAATAAAACA	GAAGCAWATT	TGTTCTAAAA	AAAAAAAAAA	AAAAAAAAAA			349

- 97 -

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 7:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 739 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 7:

ATGAGCGCAC GCGGTGAGGG CGCGGGGCAG CCGTCCACTT CAGCCCAGGG ACAACCTGCC	60
GGCCCGAGCGC CTCAGAAGAG AGGACGCGGC CGCCCCAGGA AGCAGCAGCA AGAACCAACC	120
GGTGAGCCCT CTCCTAAGAG ACCCAGGGGA AGACCCAAAG GCAGCAAAAA CAAGAGTCCC	180
TCTAAAGCAG CTCAAAGGAA AGCAGAAGCC ACTGGAGAAA AACGGCCAAG AGGCAGACCT	240
AGGAAATGGG ACAATCTACT ACCAAGAACC AGCTCCAAGA AGAAAACATC TCTGGGAAAC	300
AGTACCAGAA GGAGTCACTG AATTGTCATT GGAGGAGTCC AGGATAGCTC TTCATGTTAT	360
TTTCACCTTG AGGAATTGTC CATTACATCT ATGAGCCTTA TGTGTGGCTT TCTCCGATAT	420
AGAAACCTAT CAGGTGTCTT TTAGATCATT TTCAAACAC TGGCTTTATT CTTTCTTATG	480
TTTCCAACCT GAAGTCTGCA TCCAAGATG TAGTTTCACT GCTACCCCAT ATGGCACCCCT	540
CGTACGAATT TGAAAAAAGT ACTCACTCTA GGCACATGCA GAGCCATGCC TCGGGGGACA	600
GCTTAGAGAG TAGAGGTGG GCTGAACTCC AGTTACTCTC GTACAGGGAT CCACCTTTTT	660
GCAGAAATCA CAGTGTGGCT ATGGTGTGGT TTGATTTTCAT AAAACAGATG CTTAAAAAAG	720
TAAAAAATAA AAAAAATAA	739

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 8:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 533 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 8:

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	ACAACCTGCC	60
GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	120
GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	AGACCCAAAG	GCAGCAAAA	CAAGAGTCCC	180
TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	240
AGGAAATGGG	TGGACAGGAA	GTAGAATTTA	TTGCTGTAGT	AATGGCTTCT	GGAGAAATGG	300
CAGAAATCAA	TGAGAATTAG	CCAAACCAAT	TCCATGAACA	ATTCCGGTAA	GTCATGTCCT	360
CTCCATTTCT	GCAAGTCAGG	ATTAGGCTGC	TTCAGCTCAC	ACTCCAGTGC	TCCAACAAAT	420
AGAGAAAAGA	AACATTCTTC	ATGCCTCTTG	AACTGCCCTG	CTGTAAAATC	CATATGTTGA	480
AAACATCTTA	AGGCACTCCA	ATAACAATC	TTCTTTTTCG	AAAAAAAAAA	AAA	533



- 99 -

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 9:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 358 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 9:

ATGAGCGCAC GCGGTGAGGG CGCGGGGCAG CCGTCCACTT CAGCCCAGGG ACAACCTGCC	60
GCCCCAGCGC CTCAGAAGAG AGGACGCGGC CGCCCCAGGA AGCAGCAGCA AGAACCAACC	120
GGTGAGCCCT CTCCTAAGAG CACCCAGGGG CAAGGCCCAA WGGCAGCAAA AACAAGAGTC	180
CCTCTAAAGC AGCTCAAAAG AAAGCAGAAG CCACTGGAGA AAAACGGCCA AGAGGCAGAC	240
CTAGGAAATG GCCTACTATT GCACTTTGCA CACACTGGAT AAACATCTGC TGAATGAGTG	300
GACAATAAAA CAGAAGCAAA TTTGTTCTAA AAAAAAAAAA AAAAAAGCWT GTCGACGG	358

- 100 -

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 10:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 850 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 10:

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	ACAACCTGCC	60
GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	120
GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	GGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	180
TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	240
AGGAAATGGA	AGAAGACAGG	AATGTCAGGC	CTCTGAGCTC	AAGCTAAGCC	ATCATATCCC	300
CTGTGACCTG	YATGTATACA	TCCAGATGGC	CTGAAGCAAC	TGAAGCATCC	ACAAAAGAAG	360
TGCAAATAGC	CAGGTCCTGC	CTTAGSTTGA	CGACATTCCA	CCATTGTGAC	CTGTTCTTGC	420
CGCACCCCTAA	CTGATCAATT	GACCTTATGA	CAATACACCC	TCCCCGCCCT	TGAGATAATG	480
TACTTTGAGA	TATYCCCCCT	ACCCTTGAGA	AGGTACTTTG	TGATATTTCC	CCACCCCTGA	540
GAAGGTACTT	TGTGATATTC	TCCCACCCTT	GAGAAGTTAC	TTTGTGATAT	TCCCCACCC	600
TTGAGAAGGT	ACTTTGTGAT	ATTCCCCCAC	CCTTGAAAAG	GTA CTTTGTA	ATACTCTCCC	660
TGCCCTTGAG	AATGTACTTT	GTGAGATCTA	CCCCCTGCTC	CTAACTCAAC	CGCCTATCCC	720
AAACCTATAA	GAAC TAACGA	TAATCCCACC	ACACTTTGCT	CACTCTCTTT	TCAGACTCAG	780
CCCACCTGCA	CCCAGGTGAT	TAAAAAGCTT	TATTGCTCAC	ACAAAAAAA	AAAAGATGTC	840
GACGGATCCT						850

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 11:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 533 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 11:

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	ACAACCTGCC	60
GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGAC	CGCCCCAGGA	AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	120
GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	180
TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	AGCAGGAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	240
AGGAAATGGG	TTAAGAAATT	GTCAGTGCCA	CCCCAACCTT	CAGCAAAAAC	CACCCTGATC	300
AATCCGCAGC	CATCAACACT	GAGGCAAGAC	CCTCCTTCAC	CAGCAAAAGG	ATTACGACTC	360
ACTGAAGGTT	CAGATGATCA	TTAGCATTTT	CTAGCAATAA	AGTATTTTTA	ATTAAGGTAA	420
AAAAAAAAAA	AAAAAGATGT	CGACGGATCC	TTTAGTAGTA	GGCGGCCGCT	CTAGAGGATC	480
CAAGCTTACG	TACGCGTGCA	TGCGACGTCA	TAGCTCTTCT	ATAGTGTCAC	CTA	533

- 102 -

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 12:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 528 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 12:

ATGAGCGCAC GCGGTGAGGG CGCGGGGCAG CCGTCCACTT CAGCCCAGGG ACAACCTGCC	60
GCCCCAGCGC CTCAGAAGAG AGGACGCGGC CGCCCCAGGA AGCAGCAGCA AGAACCAACC	120
GGTGAGCCCT CTCCTAAGAG ACCCAGGGGA AGACCCAAAG GCAGCAAAAA CAGGAGTCCC	180
TCTAAAGCAG CTCAAAAGAA AGCAGAAGCC ACTGGAGAAA AACGGCCAAG AGGCAGACCT	240
AGGAAATGGA AATACAAAAA TACATCTCAA AATTCGTAAA AAATCTGAAA GGACCCTCTA	300
TGGCCAAAAT AATCTTGAAG AAGATGAAAA AAGTTGAAGA ATGCACACTT CCTAATTCT	360
ACTTACCAGT ATTCTACAGT AATCATTGTG GAACTATTAA TAGCATACAG ACATATTAGA	420
CTAACAGAAT GGAATAGAGG GCCCCAAAAT AAATGCCAGC ATATATGGNC AAACGAAAAA	480
AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AGATGTCGAC GGATCCTT	528

- 103 -

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 13:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 495 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 13:

ATGAGCGCAC GCGGTGAGGG CGCGGGGCAG CCGTCCACTT CAGCCCAGGG ACAACCTGCC	60
GCCCCAGCGC CTCAGAAGAG AGGACGCGGC CGCCCCAGGA AGCAGCAGCA AGAACCAACC	120
GGTGAGCCCT CTCCTAAGAG ACCCAGGGGA AGACCCAAAG GCAGCAAAAA CAAGAGTCCC	180
TCTAAAGCAG CTCAAAAGAA AGCAGAAGCC ACTGGAGAAA AACGGCCAAG AGGCAGACCT	240
AGGAAATGGC CACAACAAGT TGTTTCAGAAG AAGCCTGCTC AGGTCAATGT TGCCTTGCCT	300
GGGAAGGACC ACCCGGGCAA TCTTATATAT CTACTGYTCT CTAAAAATGC CACTTAGAAG	360
AGAATTGAAA CTTCCAAACA CATGAAAGGA TCCAAGGAAA GTGTCTTCAA ACAATTACAT	420
ATGAGCTTTA AGTGGAATAA AAACAGAGTT ACCATGAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAAG	480
ATTCGACGGA TCCTT	495

- 104 -

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 14:

## (1) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 689 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 14:

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	ACAACCTGCC	60
GCCCCAGCGC	CTAAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	120
GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	180
TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	240
AGGAAATGGC	CACAACAAGT	TGTTCAGAAG	AAGCCTGCTC	AGGAGGAAAC	TGAAGAGACA	300
TCCTCACAAAG	AGTCTGCCGA	AGAAGACTAG	GGGGCGCCAA	CGTTCGATTT	CTACCTCAGC	360
AGGAGTTGGY	ATCTTTTGAA	GGGAGAAGAC	ACTGCAGTGA	CCACTTATTC	TGGGCTCTTT	420
CTCCACACCC	ACCCTCAAGG	CTACCTCTAT	CTCCACCTAG	CCTCTTAATA	TCTCCACCAA	480
AGAGCAAATC	AGTTGACTGA	AGTCCCAGCT	ACTCAGGAGA	CTGAAGCAGG	AGAATCACTT	540
GAACCTGGGA	GGCGGAGGTT	GCAGTGAGCC	GAGATCACGC	CACCGCACTC	CAGCCTGGGC	600
AACAGAGCGA	GACTCCATCT	AACAATAATA	ACAATAAAGC	TATTGRCCAA	AAAAAAAAAA	660
AAAAAAAAAA	AAGATGTCGA	CGGATCCTT				689

- 105 -

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 15:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 442 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 15:

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	ACAACCTGCC	60
GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	120
GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	180
TCTAAAGCGG	CTCAAAAGAA	AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	240
AGGAAATGGC	CACAACAAGT	TGTTCAAGAG	AAGCCTGCTC	AGGACTGACT	CAAGATACTC	300
ATGAACGTGG	AAAACCTCCTA	AATGTGTCAT	TCTGAGTTCC	TGAGAAGTTG	AACATACACA	360
GATGACAAAG	AAGAATGCCA	TTAGCCATA	ACTACCCTTT	CTAGATTACC	AAGTATTTGT	420
AGGTTTATTG	GCAAGATAGC	TT				442

- 106 -

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 16:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 452 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 16:

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCAATT	CAGCCCAGGG	ACAACCTGCC	60
GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	120
GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	AGACCCAAAG	GCAGCAAAA	CAAGAGTCCC	180
TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	240
AGGAAATGGA	ATAAACAGGA	TTCCCAGGAG	TGACTTGGTT	CTGAATGACT	TGGAAGTCAA	300
AAGGAAGAGT	CCGTTTCTCC	AGTAACAAA	GTATGCCTGA	CAAGAGGCTC	TAAGCTGTCC	360
TGGATGCCAA	TCTTTGTGCC	GTWCTACTTT	ACAGGTGATT	GATTGCTCAT	ACTTCACGGC	420
AACCCTGTGG	AATAGATAAC	ATCATCATCC	CC			452



- 107 -

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 17:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 430 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 17:

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	ACAACCTGCC	60
GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	120
GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	180
TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	240
AGGAAATGGG	AGGAGTTTTA	CATTGCAGCT	TAGAAGCCTT	TCTTCCAATA	GCAGAGATTT	300
GGTGTCATGT	GGTGTCATC	AGTTTGAAAA	GAAGTATTTC	TGCTGTTTGC	CTCAAGATGT	360
ACATACAGAG	ATGTGCTGAT	TCTCAGAACT	TCTATAGAAT	TCCATTAGCC	AGTCCTGCCA	420
ATTGAAATTT						430

- 108 -

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 18:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 456 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 18:

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	ACAACCTGCC	60
GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	AGCAGGAGCA	AGAACCAACC	120
GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	GTACCCAAAG	GCAGCAAAA	CAAGAGTCCC	180
TCTAAAGCAG	CTCAAAGAA	AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	240
AGGAAATGGA	AGAAGACAGG	AATGTCAGGC	CTCTGAGCTC	AAGCTAAGCC	ATCATATCCC	300
CTGTGACCTG	CATGTATACA	TCCAGATGGC	CTGAAGCAAC	TGAAGATCCA	CAAAGAAGT	360
GCAAATAGCC	AGGTCCTGCC	TTAGCTGACG	ACATTCCACC	ATTGTGACCT	GTTCTGCCG	420
CACCCTAACT	GATCAATTGA	CCTTATGACA	ATACAC			456

- 109 -

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 19:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 797 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 19:

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	ACAACCTGCC	60
GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	120
GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	180
TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	240
AGGAAATGGG	TCACAGTCAA	AGTGCCTCAG	AAGAATCAT	AAGAATCATG	CAAGCTTCCT	300
CCCTCAGCCA	TTGATGGAAA	GTTCAGCAAG	ATCAGCAACA	AAACCAAGAA	AAATGATCCT	360
TGCGTGCTGA	ATATCTGAAA	AGAGAAATTT	TTCCTACAAA	ATCTCTTGGG	TCAAGAAAGT	420
TCTAGAATTT	GAATTGATAA	ACATGGTGGG	TTGGYTGAGG	GTAAGAGTAT	ATGAGGAACC	480
TTTTAAACGA	CAACAATACT	GCTAGCTTTC	AGGATGATTT	TTRAAAAATA	GATTCAAATG	540
TGTTATCCTC	TCTCTGAAAC	GCTTCCTATA	ACTCGAGTTT	ATAGGGGAAG	AAAAATCTAT	600
TGTTTACAAT	TATATACCA	TTAAGGCAAC	TGCTACACCC	TGCTTTGTAT	TCTGGGCTAA	660
GATTCATTRA	AARCTAGCTG	CTCTTAAAAA	AAAAAAAAAA	AAAAAAGATG	TCGACGGATC	720
CTTTAGTAGT	AGTAGGCGGC	CGCTCTAGAG	GATCCAAGCT	TACGTACGCG	TGCATGCGAC	780
GTCATAGCTC	GTCTATA					797

Ansprüche

1. DNA-Sequenz, gekennzeichnet durch mindestens eine Sequenz wie dargestellt in den Figuren 1 bis 19.
2. DNA-Sequenz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die DNA-Sequenz teilweise oder ganz derjenigen des HMGI-C-Gens entspricht.
3. DNA-Sequenz nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Teile der in den Figuren 1 bis 19 dargestellten Sequenzen ein Teil der DNA-Sequenz des HMGI-C-Gens sind.
4. DNA-Sequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die DNA-Sequenz gegenüber den in den Figuren 1 bis 19 dargestellten Sequenzen mutiert ist.
5. DNA-Sequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die DNA-Sequenz die im wesentlichen gleiche Sequenz aufweist, wie die in den Figuren 1 bis 19 dargestellten Sequenzen, einschließlich des jeweiligen komplementären Stranges und modifizierter Versionen beider Stränge.
6. DNA-Sequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch eine im wesentlichen funktionell gleiche Nukleinsäuresequenz wie die in den Figuren 1 bis 19 dargestellten Sequenzen.
7. DNA-Sequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine Sequenz aufweist, die für einen DNA-bindenden Anteil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

8. DNA-Sequenz nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz keine Sequenz aufweist, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

9. DNA-Sequenz nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine oder mehrere Sequenzen  $S_r$  aufweist, die diejenige Sequenz bzw. diejenigen Sequenzen ersetzt/ersetzen oder ergänzt/ergänzen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert/codieren.

10. DNA-Sequenz nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz  $S_r$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die andere Sequenzen des menschlichen Genoms, Sequenzen anderer (Spender-)Organismen und artifizielle Sequenzen und Kombinationen davon umfaßt.

11. DNA-Sequenz, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Figuren 1 bis 19 dargestellten Sequenzen aberrante Transkripte des HMGI-C-Gens sind.

12. Expressionsvektor, der mindestens einen Transkriptionspromotor umfaßt, dem flußabwärts mindestens eine DNA-Sequenz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 folgt.

13. Wirtszelle, die mit einem Expressionsvektor nach Anspruch 12 transfiziert oder transformiert ist.

14. Wirtszelle nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirtszelle eine prokaryontische Zelle ist.

15. Wirtszelle nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirtszelle eine eukaryontische Zelle ist.

- 112 -

16. Wirtszelle nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die eukaryontische Zelle eine Hefezelle ist.

17. Wirtszelle nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die eukaryontische Zelle eine Säugerzelle ist.

18. Protein, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Translationsprodukt eines Gens oder mehrerer der Gene/einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1-11 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, der/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, ist, und wobei das Translationsprodukt nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt.

19. Verwendung mindestens einer der Sequenzen gemäß den Ansprüchen 1 bis 11 zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung.

20. Verwendung mindestens eines MAG-Gens zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung.

21. Verwendung von mindestens einem High Mobility Group Protein-Gen zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung.

22. Verwendung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das High Mobility Group Protein-Gen aus der Gruppe ausgewählt ist, die das HMGI-C-Gen und das HMGI-Y-Gen umfaßt.

23. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß Sequenzen verwendet werden mit essen-tiell gleicher Nukleinsäuresequenz wie diejenige der in den Ansprüchen 20 bis 22 definierten Gene.

24. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß Sequenzen verwendet werden mit im wesentlichen funktionell gleicher Nukleinsäuresequenz wie diejenige der in den Ansprüchen 20 bis 22 definierten Gene.

25. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Ansprüchen 20 bis 24 definierten Gene bzw. Sequenzen mindestens eine Sequenz aufweisen, die für einen DNA-bindenden Anteil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

26. Verwendung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Ansprüchen 20 bis 25 definierten Gene bzw. Sequenzen keine Sequenz aufweisen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

27. Verwendung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Ansprüchen 20 bis 25 definierten Gene/Sequenzen eine oder mehrere Sequenzen  $S_r$  aufweisen, die diejenige Sequenz bzw. diejenigen Sequenzen ersetzt/ersetzen oder ergänzt/ergänzen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert/codieren.

28. Verwendung nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenzen  $S_r$  aus der Gruppe ausgewählt sind, die andere Sequenzen des menschlichen Genoms, Sequenzen anderer (Spender-)Organismen und artifizielle Sequenzen und Kombinationen davon umfaßt.

29. Verwendung nach einem der Ansprüche 19 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen als Doppelstrang und/oder codierender und/oder nicht-codierender Einzelstrang

und/oder cDNA vorliegen.

30. Verwendung nach einem der Ansprüche 19 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen nativ und/oder mutiert und/oder fragmentiert oder nicht fragmentiert vorliegen.

31. Verwendung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen mindestens einen Promotor und/oder mindestens ein Enhancer-Element und/oder mindestens ein Transkriptionsterminationselement und/oder mindestens ein Resistenzgen und/oder mindestens ein anderes Markierungsgen aufweisen.

32. Verwendung nach einem der Ansprüche 19 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines der Gene/eine der Sequenzen in einem Wirtssystem cloniert vorliegt.

33. Verwendung nach einem der Ansprüche 19 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen in mindestens einer Kopie vorliegen.

34. Mittel zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, gekennzeichnet durch mindestens ein Mittel  $M_5$ , das aus der Gruppe ausgewählt ist, die sense DNA, sense RNA, sense cDNA, antisense DNA, antisense RNA und antisense cDNA und Kombinationen davon, als Einzelstrang und/oder als Doppelstrang, umfaßt.

35. Mittel nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz(en) des Mittels  $M_5$  bzw. der Mittel  $M_5$  nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.



36. Mittel nach einem der Ansprüche 34 oder 35, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz des Mittels  $M_S$ /der Mittel  $M_S$  zu der/den Sequenz(en) bzw. dem Gen/den Genen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 20 bis 33 und/oder dem entsprechenden Transkript bzw. den entsprechenden Transkripten korrespondiert, das/die nativ oder mutiert, vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

37. Mittel zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, gekennzeichnet durch mindestens ein Mittel  $M_p$ , das aus der Gruppe ausgewählt ist, die polyklonale Antikörper, monoklonale Antikörper und Fragmente und Derivate derselben umfaßt.

38. Mittel nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel  $M_p$  gerichtet ist gegen die Sequenz(en) bzw. das Gen/die Gene wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 20 bis 33 und/oder das entsprechende Transkriptionsprodukt/die entsprechenden Transkriptionsprodukte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

39. Mittel nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel  $M_p$  gerichtet ist gegen ein oder mehrere Translationsprodukte eines Gens oder mehrerer der Gene/einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 20 bis 33 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

40. Mittel nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel  $M_p$  gegen einen Antikörper oder ein Fragment desselben

gerichtet ist, der seinerseits gerichtet ist gegen die Sequenz(en) bzw. das Gen/die Gene wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 20 bis 33 und/oder das entsprechende Transkriptionsprodukt/die entsprechenden Transkriptionsprodukte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

41. Mittel nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel  $M_p$  gegen einen Antikörper oder ein Fragment desselben gerichtet ist, der seinerseits gerichtet ist gegen ein oder mehrere Translationsprodukte eines Gens oder mehrerer der Gene/einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 20 bis 33 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

42. Mittel zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, gekennzeichnet durch mindestens ein Translationsprodukt eines Gens oder mehrerer Gene/ einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 20 bis 33 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

43. Mittel zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, gekennzeichnet durch mindestens einen Expressionsinhibitor und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel.

44. Mittel nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, daß der Expressionsinhibitor und/oder das die Expression stimulierende Mittel eine für ein Gen oder mehrere der Gene/eine Sequenz oder mehrere der Sequenzen wie definiert in den Ansprüchen 1 bis 11 und 20 bis 33 verglichen mit anderen Genen des betreffenden genetischen Systems, erhöhte Spezifität aufweist.

45. Mittel nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, daß der Expressionsinhibitor und/oder das die Expression stimulierende Mittel spezifisch ist für das Gen oder mehrere der Gene/die Sequenz oder mehrere der Sequenzen wie definiert in den Ansprüchen 1 bis 11 und 20 bis 33.

46. Verwendung mindestens eines der Mittel nach einem der Ansprüche 34 bis 45 zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, dadurch gekennzeichnet, daß die Beeinflussung der Gefäßentwicklung die Angiogenese betrifft.

47. Verwendung nach Anspruch 46, dadurch gekennzeichnet, daß die Angiogenese verringert und/oder unterbunden wird.

48. Verwendung nach Anspruch 46, dadurch gekennzeichnet, daß die Angiogenese stimuliert wird.

49. Verwendung nach Anspruch 46, dadurch gekennzeichnet, daß die Beeinflussung der Gefäßentwicklung die Tumorangiogenese betrifft.

50. Verwendung mindestens eines der Mittel nach einem der Ansprüche 34 bis 45 zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, dadurch gekennzeichnet, daß die Beeinflussung der Gefäßentwick-

lung die Vaskularisierung betrifft.

51. Verwendung nach Anspruch 50, dadurch gekennzeichnet, daß die Vaskularisierung stimuliert wird.

52. Verwendung nach Anspruch 50, dadurch gekennzeichnet, daß die Vaskularisierung verringert oder unterbunden wird.

53. Verwendung mindestens eines der Mittel nach einem der Ansprüche 34 bis 45 zur Behandlung und/oder Vermeidung von Erblinden infolge Neo-Vaskularisierung.

54. Verwendung mindestens eines der Mittel nach einem der Ansprüche 34 bis 35 zur Verbesserung der Gefäßversorgung von infarktgeschädigtem Herzmuskelgewebe.

55. Verwendung nach einem der Ansprüche 19 bis 33 und 45 bis 54, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung beim Menschen und/oder bei Tieren erfolgt.

56. Verwendung nach Anspruch 55 zur therapeutischen und/oder diagnostischen Anwendung beim Menschen und/oder bei Tieren.

57. Verwendung nach einem der Ansprüche 19 bis 33 und 45 bis 54, dadurch gekennzeichnet, daß sie in vitro zur Anwendung gelangt.

58. Verwendung mindestens eines der Mittel nach einem der Ansprüche 34 bis 45 zur Herstellung eines Arzneimittels zur therapeutischen und/oder diagnostischen Anwendung bei der Beeinflussung der Gefäßentwicklung.

59. Kit zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, dadurch gekennzeichnet, daß der Kit mindestens ein Mittel gemäß den An-

sprüchen 34 bis 36 und/oder gemäß den Ansprüchen 37 bis 41 enthält.

60. Kit zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Translationsprodukt eines Gens oder mehrerer Gene/ einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 20 bis 33 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, enthalten ist, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

61. Kit zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Expressionsinhibitor und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel gemäß den Ansprüchen 43 bis 45 enthalten ist.

62. Kit zur Beeinflussung der Gefäßentwicklung, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Mittel wie definiert in den Ansprüchen 34 bis 36 und/oder den Ansprüchen 37 bis 41 und/oder mindestens ein Translationsprodukt wie definiert in Anspruch 42 und/oder mindestens ein Expressionsinhibitor und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel wie definiert in den Ansprüchen 43 bis 45 enthalten ist.

63. Kit nach einem der Ansprüche 59 bis 62, dadurch gekennzeichnet, daß er zur Beeinflussung der Tumorangiogenese verwendet wird.

- 120 -

64. Kit nach einem der Ansprüche 59 bis 62, dadurch gekennzeichnet, daß er zur Beeinflussung der Angiogenese verwendet wird.

65. Kit nach einem der Ansprüche 59 bis 62, dadurch gekennzeichnet, daß er zur Beeinflussung der Vaskularisierung verwendet wird.

66. Kit nach einem der Ansprüche 59 bis 65, dadurch gekennzeichnet, daß er auf die Gefäßentwicklung inhibierend wirkt.

67. Kit nach einem der Ansprüche 59 bis 65, dadurch gekennzeichnet, daß er auf die Gefäßentwicklung stimulierend wirkt.

68. Kit nach einem der Ansprüche 59 bis 62 und 64 bis 66, dadurch gekennzeichnet, daß er zur Behandlung und/oder Vermeidung von Erblindenden infolge Neo-Vaskularisierung verwendet wird.

69. Kit nach einem der Ansprüche 59 bis 62 sowie 64, 65 und 67, dadurch gekennzeichnet, daß er zur Verbesserung der Gefäßversorgung von infarktgeschädigtem Herzmuskelgewebe verwendet wird.

70. Kit nach einem der Ansprüche 59 bis 69, dadurch gekennzeichnet, daß er zur therapeutischen Behandlung und/oder zur Diagnose verwendet wird.

71. Kit nach einem der Ansprüche 59 bis 70, dadurch gekennzeichnet, daß er bei Menschen und/oder Tieren verwendet wird.

72. Kit nach einem der Ansprüche 59 bis 70, dadurch gekennzeichnet, daß er in in vitro-Systemen verwendet wird.

73. Verwendung mindestens einer der Sequenzen gemäß den Ansprüchen 1 bis 11 zur Behandlung von Endometriose.

74. Verwendung von mindestens einem MAG-Gen zur Behandlung von Endometriose.

75. Verwendung von mindestens einem High Mobility Group Protein-Gen zur Behandlung von Endometriose.

76. Verwendung nach Anspruch 75, dadurch gekennzeichnet, daß das High Mobility Group Protein-Gen aus der Gruppe ausgewählt ist, die das HMGI-C-Gen und das HMGI-Y-Gen umfaßt.

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 74 bis 76, dadurch gekennzeichnet, daß Sequenzen verwendet werden mit essen-tiell gleicher Nukleinsäuresequenz wie diejenige der in den Ansprüchen 74 bis 76 definierten Gene.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 74 bis 76, dadurch gekennzeichnet, daß Sequenzen verwendet werden mit im wesentlichen funktionell gleicher Nukleinsäuresequenz wie diejenige der in den Ansprüchen 74 bis 76 definierten Gene.

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 74 bis 78, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Ansprüchen 74 bis 78 definierten Gene bzw. Sequenzen mindestens eine Sequenz aufweisen, die für einen DNA-bindenden Anteil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

80. Verwendung nach Anspruch 79, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Ansprüchen 74 bis 79 definierten Gene bzw. Sequen-

zen keine Sequenz aufweisen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

81. Verwendung nach Anspruch 79, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Ansprüchen 74 bis 79 definierten Gene/Sequenzen eine oder mehrere Sequenzen  $S_r$  aufweisen, die diejenige Sequenz bzw. diejenigen Sequenzen ersetzt/ersetzen oder ergänzt/ergänzen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert/codieren.

82. Verwendung nach Anspruch 81, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz  $S_r$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die andere Sequenzen des menschlichen Genoms, Sequenzen anderer (Spender-)Organismen und artifizielle Sequenzen und Kombinationen davon umfaßt.

83. Verwendung nach einem der Ansprüche 73 bis 82, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen als Doppelstrang und/oder codierender und/oder nicht-codierender Einzelstrang und/oder cDNA vorliegen.

84. Verwendung nach einem der Ansprüche 73 bis 83, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen nativ und/oder mutiert und/oder fragmentiert oder nicht fragmentiert vorliegen.

85. Verwendung nach einem der Ansprüche 73 bis 84, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen mindestens einen Promotor und/oder mindestens ein Enhancer-Element und/oder mindestens ein Transkriptionsterminationselement und/oder mindestens ein Resistenzgen und/oder mindestens ein anderes Markierungsgen aufweisen.



86. Verwendung nach einem der Ansprüche 73 bis 85, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines der Gene/eine der Sequenzen in einem Wirtssystem cloniert vorliegt.

87. Verwendung nach einem der Ansprüche 73 bis 86, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen in mindestens einer Kopie vorliegen.

88. Mittel zur Behandlung von Endometriose, gekennzeichnet durch mindestens ein Mittel  $M_S$ , das aus der Gruppe ausgewählt ist, die sense DNA, sense RNA, sense cDNA, antisense DNA, antisense RNA und antisense cDNA und Kombinationen davon, als Einzelstrang und/oder Doppelstrang, umfaßt.

89. Mittel nach Anspruch 88, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz(en) des Mittels  $M_S$  bzw. der Mittel  $M_S$  nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

90. Mittel nach einem der Ansprüche 88 oder 89, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz des Mittels/der Mittel zu der/den Sequenz(en) bzw. dem Gen/den Genen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 71 bis 84 und/oder dem entsprechenden Transkript bzw. den entsprechenden Transkripten korrespondiert, das/die nativ oder mutiert, vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

91. Mittel zur Behandlung von Endometriose, gekennzeichnet durch mindestens ein Mittel  $M_P$ , das aus der Gruppe ausgewählt ist, die polyklonale Antikörper, monoklonale Antikörper und Fragmente und Derivate derselben umfaßt.

92. Mittel nach Anspruch 91, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel  $M_P$  gerichtet ist gegen die Sequenz(en) bzw. das Gen/die

Gene wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 74 bis 87 und/oder das entsprechende Transkriptionsprodukt/die entsprechenden Transkriptionsprodukte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegen.

93. Mittel nach Anspruch 91, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel  $M_p$  gerichtet ist gegen ein oder mehrere Translationsprodukte eines Gens oder mehrerer der Gene/einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 74 bis 87 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

94. Mittel nach Anspruch 91, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel  $M_p$  gegen einen Antikörper oder ein Fragment desselben gerichtet ist, der seinerseits gerichtet ist gegen die Sequenz(en) bzw. das Gen/die Gene wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 74 bis 87 und/oder das entsprechende Transkriptionsprodukt/die entsprechenden Transkriptionsprodukte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

95. Mittel nach Anspruch 91, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel  $M_p$  gegen einen Antikörper oder ein Fragment desselben gerichtet ist, der seinerseits gerichtet ist gegen ein oder mehrere Translationsprodukte eines Gens oder mehrerer der Gene/einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 74 bis 87 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Frag-

ment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

96. Mittel zur Behandlung von Endometriose, gekennzeichnet durch mindestens ein Translationsprodukt eines Gens oder mehrerer Gene/ einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 74 bis 87 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/-vorliegen.

97. Mittel zur Behandlung von Endometriose, gekennzeichnet durch mindestens einen Expressionsinhibitor und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel.

98. Mittel nach Anspruch 97, dadurch gekennzeichnet, daß der Expressionsinhibitor und/oder das die Expression stimulierende Mittel eine für ein Gen oder mehrere der Gene/eine Sequenz oder mehrere der Sequenzen wie definiert in den Ansprüchen 1 bis 11 und 74 bis 87, verglichen mit anderen Genen des betreffenden genetischen Systems, erhöhte Spezifität aufweist.

99. Mittel nach Anspruch 97, dadurch gekennzeichnet, daß der Expressionsinhibitor und/oder das die Expression stimulierende Mittel spezifisch ist für das Gen oder mehrere der Gene/die Sequenz oder mehrere der Sequenzen wie definiert in den An-

sprüchen 1 bis 11 und 74 bis 87.

100. Verwendung mindestens eines der Mittel nach einem der Ansprüche 88 bis 99 zur Behandlung von Endometriose, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung beim Menschen und/oder bei Tieren erfolgt.

101. Verwendung nach Anspruch 100 zur therapeutischen und/oder diagnostischen Anwendung beim Menschen und/oder bei Tieren.

102. Verwendung mindestens eines der Mittel nach einem der Ansprüche 88 bis 99 zur Behandlung von Endometriose, dadurch gekennzeichnet, daß es in vitro zur Anwendung gelangt.

103. Verwendung mindestens eines der Mittel nach einem der Ansprüche 88 bis 99 zur Herstellung eines Arzneimittels zur therapeutischen und/oder diagnostischen Anwendung bei der Behandlung von Endometriose.

104. Kit zur Behandlung von Endometriose, dadurch gekennzeichnet, daß der Kit mindestens ein Mittel gemäß den Ansprüchen 88 bis 90 und/oder gemäß den Ansprüchen 91 bis 95 enthält.

105. Kit zur Behandlung von Endometriose, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Translationsprodukt eines Gens oder mehrerer der Gene/einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 74 bis 87 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, enthalten ist, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder

- 127 -

nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

106. Kit zur Behandlung von Endometriose, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Expressionsinhibitor und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel gemäß den Ansprüchen 97 bis 99 enthalten ist.

107. Kit zur Behandlung von Endometriose, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Mittel wie definiert in den Ansprüchen 88 bis 90 und/oder den Ansprüchen 91 bis 95 und/oder mindestens ein Translationsprodukt wie definiert in Anspruch 96 und/oder mindestens ein Expressionsinhibitor und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel wie definiert in den Ansprüchen 97 bis 99 enthalten ist.

108. Kit nach einem der Ansprüche 104 bis 107, dadurch gekennzeichnet, daß er zur therapeutischen Behandlung und/oder zur Diagnose verwendet wird.

109. Kit nach einem der Ansprüche 104 bis 108, dadurch gekennzeichnet, daß er bei Menschen und/oder Tieren verwendet wird.

110. Kit nach einem der Ansprüche 104 bis 108, dadurch gekennzeichnet, daß er in in vitro-Systemen verwendet wird.

111. Verwendung mindestens einer der Sequenzen gemäß den Ansprüchen 1 bis 11 zur Kontrazeption.

112. Verwendung von mindestens einem MAG-Gen zur Kontrazeption.

113. Verwendung von mindestens einem High Mobility Group Protein-Gen zur Kontrazeption.

114. Verwendung nach Anspruch 113, dadurch gekennzeichnet, daß das High Mobility Group Protein-Gen aus der Gruppe ausgewählt ist, die das HMGI-C-Gen und das HMGI-Y-Gen umfaßt.

115. Verwendung nach einem der Ansprüche 112 bis 114, dadurch gekennzeichnet, daß Sequenzen verwendet werden mit essentiell gleicher Nukleinsäuresequenz wie diejenige der in den Ansprüchen 112 bis 114 definierten Gene.

116. Verwendung nach einem der Ansprüche 112 bis 114, dadurch gekennzeichnet, daß Sequenzen verwendet werden mit im wesentlichen funktionell gleicher Nukleinsäuresequenz wie diejenige der in den Ansprüchen 112 bis 114 definierten Gene.

117. Verwendung nach einem der Ansprüche 112 bis 116, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Ansprüchen 112 bis 116 definierten Gene bzw. Sequenzen mindestens eine Sequenz aufweisen, die für einen DNA-bindenden Anteil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

118. Verwendung nach Anspruch 117, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Ansprüchen 112 bis 117 definierten Gene bzw. Sequenzen keine Sequenz aufweisen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

119. Verwendung nach Anspruch 117, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Ansprüchen 112 bis 117 definierten Gene/Sequenzen eine oder mehrere Sequenzen  $S_i$  aufweisen, die diejenige Sequenz bzw. diejenigen Sequenzen ersetzt/ersetzen oder ergänzt/ergänzen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert/codieren.

120. Verwendung nach Anspruch 119, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz  $S_r$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die andere Sequenzen des menschlichen Genoms, Sequenzen anderer (Spender-)Organismen und artifizielle Sequenzen und Kombinationen davon umfaßt.

121. Verwendung nach einem der Ansprüche 111 bis 120, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen als Doppelstrang und/oder codierender und/oder nicht-codierender Einzelstrang und/oder cDNA vorliegen.

122. Verwendung nach einem der Ansprüche 111 bis 121, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen nativ und/oder mutiert und/oder fragmentiert oder nicht fragmentiert vorliegen.

123. Verwendung nach einem der Ansprüche 111 bis 122, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen mindestens einen Promotor und/oder mindestens ein Enhancer-Element und/oder mindestens ein Transkriptionsterminationselement und/oder mindestens ein Resistenzgen und/oder mindestens ein anderes Markierungsgen aufweisen.

124. Verwendung nach einem der Ansprüche 111 bis 123, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines der Gene/eine der Sequenzen in einem Wirtssystem cloniert vorliegt.

125. Verwendung nach einem der Ansprüche 111 bis 124, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen in mindestens einer Kopie vorliegen.

126. Mittel zur Kontrazeption, gekennzeichnet durch mindestens ein Mittel  $M_s$ , das aus der Gruppe ausgewählt ist, die sense DNA, sense RNA, sense cDNA, antisense DNA, antisense RNA und antisense cDNA und Kombinationen davon, als Einzelstrang und/-

oder als Doppelstrang, umfaßt.

127. Mittel nach Anspruch 126, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz(en) des Mittels  $M_S$  bzw. der Mittel  $M_S$  nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

128. Mittel nach einem der Ansprüche 126 oder 127, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz des Mittels  $M_S$ /der Mittel  $M_S$  zu der/den Sequenz(en) bzw. dem Gen/den Genen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 112 bis 125 und/oder dem entsprechenden Transkript bzw. den entsprechenden Transkripten korrespondiert, das/die nativ oder mutiert, vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

129. Mittel zur Kontrazeption, gekennzeichnet durch mindestens ein Mittel  $M_p$ , das aus der Gruppe ausgewählt ist, die polyklonale Antikörper, monoklonale Antikörper und Fragmente und Derivate derselben umfaßt.

130. Mittel nach Anspruch 129, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel  $M_p$  gerichtet ist gegen die Sequenz(en) bzw. das Gen/die Gene wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 112 bis 125 und/oder das entsprechende Transkriptionsprodukt/die entsprechenden Transkriptionsprodukte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

131. Mittel nach Anspruch 129, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel  $M_p$  gerichtet ist gegen ein oder mehrere Translationsprodukte eines Gens oder mehrerer der Gene/einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 112 bis 125 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.



gen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

132. Mittel nach Anspruch 129, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel  $M_p$  gegen einen Antikörper oder ein Fragment desselben gerichtet ist, der seinerseits gerichtet ist gegen die Sequenz(en) bzw. das Gen/die Gene wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 112 bis 125 und/oder das entsprechende Transkriptionsprodukt/die entsprechenden Transkriptionsprodukte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

133. Mittel nach Anspruch 129, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel  $M_p$  gegen einen Antikörper oder ein Fragment desselben gerichtet ist, der seinerseits gerichtet ist gegen ein oder mehrere Translationsprodukte eines Gens oder mehrerer der Gene/einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 112 bis 125 und/oder des entsprechenden Transkripts/ der entsprechenden Transkripte, das/-die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

134. Mittel zur Kontrazeption, gekennzeichnet durch mindestens ein Translationsprodukt eines Gens oder mehrerer Gene/ einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 112 bis 125 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/-

vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

135. Mittel zur Kontrazeption, gekennzeichnet durch mindestens einen Expressionsinhibitor und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel.

136. Mittel nach Anspruch 135, dadurch gekennzeichnet, daß der Expressionsinhibitor und/oder das die Expression stimulierende Mittel eine für ein Gen oder mehrere der Gene/eine Sequenz oder mehrere der Sequenzen wie definiert in den Ansprüchen 1 bis 11 und 112 bis 125, verglichen mit anderen Genen des betreffenden genetischen Systems, erhöhte Spezifität aufweist.

137. Mittel nach Anspruch 135, dadurch gekennzeichnet, daß der Expressionsinhibitor und/oder das die Expression stimulierende Mittel spezifisch ist für das Gen oder mehrere der Gene/die Sequenz oder mehrere der Sequenzen wie definiert in den Ansprüchen 1 bis 11 und 112 bis 125.

138. Verwendung mindestens eines Mittels nach einem der Ansprüche 126 bis 137 zur oralen Kontrazeption.

139. Verwendung mindestens eines Mittels nach einem der Ansprüche 126 bis 137 zur lokalen Kontrazeption.

140. Verwendung nach einem der Ansprüche 138 oder 139, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung beim Menschen und/oder bei Tieren erfolgt.

- 133 -

141. Verwendung nach Anspruch 140 zur therapeutischen Anwendung beim Menschen und/oder bei Tieren.

142. Verwendung mindestens eines der Mittel nach einem der Ansprüche 126 bis 137 zur Herstellung eines Arzneimittels zur therapeutischen Anwendung.

143. Kit zur Kontrazeption, dadurch gekennzeichnet, daß der Kit mindestens ein Mittel gemäß den Ansprüchen 126 bis 128 und/oder gemäß den Ansprüchen 129 bis 133 enthält.

144. Kit zur Kontrazeption, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Translationsprodukt eines Gens oder mehrerer Gene/ einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 112 bis 125 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, enthalten ist, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

145. Kit zur Kontrazeption, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Expressionsinhibitor und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel gemäß den Ansprüchen 135 bis 137 enthalten ist.

146. Kit zur Kontrazeption, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Mittel wie definiert in den Ansprüchen 126 bis 128 und/oder den Ansprüchen 129 bis 133 und/oder mindestens ein Translationsprodukt wie definiert in Anspruch 134 und/oder mindestens ein Expressionsinhibitor und/oder mindestens ein

- 134 -

die Expression stimulierendes Mittel wie definiert in den Ansprüchen 135 bis 137 enthalten ist.

147. Kit nach einem der Ansprüche 143 bis 146, dadurch gekennzeichnet, daß er zur oralen Kontrazeption verwendet wird.

148. Kit nach einem der Ansprüche 143 bis 146, dadurch gekennzeichnet, daß er zur lokalen Kontrazeption verwendet wird.

149. Kit nach einem der Ansprüche 143 bis 148, dadurch gekennzeichnet, daß er zur therapeutischen Behandlung und/oder zur Diagnose verwendet wird.

150. Kit nach einem der Ansprüche 143 bis 149, dadurch gekennzeichnet, daß er bei Menschen und/oder Tieren verwendet wird.

151. Kit nach einem der Ansprüche 143 bis 149, dadurch gekennzeichnet, daß er in in vitro-Systemen verwendet wird.

152. Verfahren zur Kontrazeption, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Mittel verabreicht wird, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die sense DNA, sense RNA, sense cDNA, anti-sense DNA, anti-sense RNA und anti-sense cDNA und Kombinationen davon, als Einzelstrang und/oder als Doppelstrang, beinhaltet, und wobei die Sequenz des aus der Gruppe ausgewählten Mittels zu der/den Sequenz(en) bzw. dem Gen/den Genen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 112 bis 125 und/oder dem entsprechenden Transkript bzw. den entsprechenden Transkripten korrespondiert, das/die nativ oder mutiert, vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

153. Verfahren zur Kontrazeption, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Mittel verabreicht wird, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die polyklonale Antikörper, monoklonale Anti-

körper und Fragmente und Derivate derselben beinhaltet, und wobei das aus der Gruppe ausgewählte Mittel gerichtet ist gegen die Sequenz(en) bzw. das Gen/die Gene wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 112 bis 125 und/oder das entsprechende Transkript/die entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert, vollständig oder als Fragment vorliegt/-vorliegen.

154. Verfahren zur Kontrazeption, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Mittel verabreicht wird, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die polyklonale Antikörper, monoklonale Antikörper und Fragmente und Derivate derselben beinhaltet, und wobei das aus der Gruppe ausgewählte Mittel gerichtet ist gegen ein oder mehrere Translationsprodukte eines Gens oder mehrerer der Gene/einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 112 bis 125 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

155. Verfahren zur Kontrazeption, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Mittel verabreicht wird, das ein Translationsprodukt ist eines Gens oder mehrerer Gene/einer Sequenz oder mehrerer Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 112 bis 125 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glyco-

syliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

156. Verfahren nach einem der Ansprüche 152 bis 155, dadurch gekennzeichnet, daß das besagte Mittel oral verabreicht wird.

157. Verfahren nach einem der Ansprüche 152 bis 156, dadurch gekennzeichnet, daß das besagte Mittel periodisch verabreicht wird.

158. Verfahren nach einem der Ansprüche 152 bis 157, dadurch gekennzeichnet, daß das besagte Mittel nach der Konzeption verabreicht wird.

159. Verwendung von mindestens einer der Sequenzen gemäß den Ansprüchen 1 bis 11 zur Geweberegeneration.

160. Verwendung von mindestens einem MAG-Gen zur Geweberegeneration.

161. Verwendung von mindestens einem High Mobility Group Protein-Gen zur Geweberegeneration.

162. Verwendung nach Anspruch 161, dadurch gekennzeichnet, daß das High Mobility Group Protein-Gen aus der Gruppe ausgewählt ist, die das HMGI-C-Gen und das HMGI-Y-Gen umfaßt.

163. Verwendung nach einem der Ansprüche 160 bis 162, dadurch gekennzeichnet, daß Sequenzen verwendet werden mit essentiell gleicher Nukleinsäuresequenz wie diejenige der in den Ansprüchen 160 bis 162 definierten Gene.

164. Verwendung nach einem der Ansprüche 160 bis 162, dadurch gekennzeichnet, daß Sequenzen verwendet werden mit im wesent-

lichen funktionell gleicher Nukleinsäuresequenz wie diejenige der in den Ansprüchen 160 bis 162 definierten Gene.

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 160 bis 164, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Ansprüchen 160 bis 164 definierten Gene bzw. Sequenzen mindestens eine Sequenz aufweisen, die für einen DNA-bindenden Anteil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

166. Verwendung nach Anspruch 165, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Ansprüchen 160 bis 164 definierten Gene bzw. Sequenzen keine Sequenz aufweisen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

167. Verwendung nach Anspruch 165, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Ansprüchen 160 bis 164 definierten Gene/Sequenzen eine oder mehrere Sequenzen  $S_r$  aufweisen, die diejenige Sequenz bzw. diejenigen Sequenzen ersetzt/ersetzen oder ergänzt/ergänzen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codieren.

168. Verwendung nach Anspruch 167, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz  $S_r$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die andere Sequenzen des menschlichen Genoms, Sequenzen anderer (Spender-)Organismen und artifizielle Sequenzen und Kombinationen davon umfaßt.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 159 bis 168, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen als Doppelstrang und/oder codierender und/oder nicht-codierender Einzelstrang und/oder cDNA vorliegen.

170. Verwendung nach Anspruch 159 bis 169, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen nativ und/oder mutiert und/oder fragmentiert oder nicht fragmentiert vorliegen.

171. Verwendung nach Anspruch 159 bis 170, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen mindestens einen Promotor und/oder mindestens ein Enhancer-Element und/oder ein Transkriptionsterminationselement und/oder mindestens ein Resistenzgen und/oder mindestens ein anderes Markierungsgen aufweisen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 159 bis 171, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines der Gene/eine der Sequenzen in einem Wirtssystem cloniert vorliegt.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 159 bis 172, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen in mindestens einer Kopie vorliegen.

174. Mittel zur Geweberegeneration, gekennzeichnet durch mindestens ein Mittel  $M_5$ , das aus der Gruppe ausgewählt ist, die sense DNA, sense RNA, sense cDNA, antisense DNA, antisense RNA und antisense cDNA und Kombinationen davon, als Einzelstrang und/oder als Doppelstrang, umfaßt.

175. Mittel nach Anspruch 174, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz(en) des Mittels  $M_5$  bzw. der Mittel  $M_5$  nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

176. Verwendung nach einem der Ansprüche 174 oder 175, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz des Mittels  $M_5$ /der Mittel  $M_5$  zu der/den Sequenz(en) bzw. dem Gen/den Genen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 160 bis 173 und/oder dem ent-



sprechenden Transkript bzw. den entsprechenden Transkripten korrespondiert, das/die nativ oder mutiert, vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

177. Mittel zur Geweberegeneration, gekennzeichnet durch mindestens ein Mittel  $M_p$ , das aus der Gruppe ausgewählt ist, die polyklonale Antikörper, monoklonale Antikörper und Fragmente und Derivate derselben umfaßt.

178. Mittel nach Anspruch 177, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel  $M_p$  gerichtet ist gegen die Sequenz(en) bzw. das Gen/die Gene wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 160 bis 173 und/oder das entsprechende Transkriptionsprodukt/die entsprechenden Transkriptionsprodukte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

179. Mittel nach Anspruch 177, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel  $M_p$  gerichtet ist gegen ein oder mehrere Translationsprodukte eines Gens oder mehrerer der Gene/einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 160 bis 173 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

180. Mittel nach Anspruch 177, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel  $M_p$  gegen einen Antikörper oder ein Fragment desselben gerichtet ist, der seinerseits gerichtet ist gegen die Sequenz(en) bzw. das Gen/die Gene wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 160 bis 173 und/oder das entsprechende Transkriptionsprodukt/die entsprechenden Transkriptionsproduk-

te, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

181. Mittel nach Anspruch 177, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel  $M_p$  gegen einen Antikörper oder ein Fragment desselben gerichtet ist, der seinerseits gerichtet ist gegen ein oder mehrere Translationsprodukte eines Gens oder mehrerer der Gene/einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 160 bis 173 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

182. Mittel zur Geweberegeneration, gekennzeichnet durch mindestens ein Translationsprodukt eines Gens oder mehrerer Gene/ einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 160 bis 173 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/-vorliegen.

183. Mittel zur Geweberegeneration, gekennzeichnet durch mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel.

184. Mittel nach Anspruch 183, dadurch gekennzeichnet, daß das die Expression stimulierende Mittel eine für die Gene bzw. Sequenzen wie definiert in den Ansprüchen 1 bis 11 und 160 bis 173, verglichen mit anderen Genen des betreffenden genetischen Systems, erhöhte Spezifität aufweist.

185. Mittel nach Anspruch 183, dadurch gekennzeichnet, daß das die Expression stimulierende Mittel spezifisch ist für das Gen oder mehrere der Gene/die Sequenz oder mehrere der Sequenzen wie definiert in den Ansprüchen 1 bis 11 und 160 bis 173.

186. Verwendung mindestens eines der Mittel nach einem der Ansprüche 174 bis 185 zur Geweberegeneration, dadurch gekennzeichnet, daß das zu regenerierende Gewebe ausgewählt ist aus der Gruppe, die degeneratives Gewebe, traumatisch geschädigtes Gewebe und anderweitig geschädigtes Gewebe umfaßt.

187. Verwendung mindestens eines der Mittel nach einem der Ansprüche 174 bis 185 zur Geweberegeneration, dadurch gekennzeichnet, daß das zu regenerierende Gewebe mesenchymales Gewebe ist.

188. Verwendung nach Anspruch 187, dadurch gekennzeichnet, daß das mesenchymale Gewebe ausgewählt ist aus der Gruppe, die Knorpelgewebe, Muskelgewebe, Fettgewebe und Binde- und Stützgewebe umfaßt.

189. Verwendung mindestens eines der Mittel nach einem der Ansprüche 174 bis 185 zur Geweberegeneration, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung in vivo erfolgt.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 186 bis 189, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung beim Menschen und/oder bei Tieren erfolgt.

191. Verwendung nach Anspruch 190, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung zur therapeutischen Anwendung beim Menschen und/oder bei Tieren erfolgt.

192. Verwendung mindestens eines der Mittel nach einem der Ansprüche 174 bis 185 zur Geweberegeneration, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung in vitro erfolgt.

193. Verwendung nach einem der Ansprüche 159 bis 173 und 192, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung in/an Kulturen erfolgt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die Zellkulturen, Gewebekulturen, Organkulturen und Kombinationen derselben umfaßt.

194. Verwendung mindestens eines der Mittel nach einem der Ansprüche 174 bis 185 zur Herstellung eines Arzneimittels zur therapeutischen Anwendung bei der Regeneration von Gewebe.

195. Kit zur Geweberegeneration, dadurch gekennzeichnet, daß der Kit mindestens ein Mittel gemäß den Ansprüchen 174 bis 176 und/oder gemäß den Ansprüchen 177 bis 181 enthält.

196. Kit zur Geweberegeneration, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Translationsprodukt eines Gens oder mehrerer Gene/ einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 160 bis 173 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen, enthalten ist, und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

197. Kit zur Geweberegeneration, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel gemäß den Ansprüchen 183 bis 185 enthalten ist.

198. Kit zur Geweberegeneration, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Mittel wie definiert in den Ansprüchen 174 bis 176 und/oder den Ansprüchen 177 bis 181 und/oder mindestens ein Translationsprodukt wie definiert in Anspruch 182 und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel, wie definiert in den Ansprüchen 183 bis 185 enthalten ist.

199. Kit nach einem der Ansprüche 195 bis 198, dadurch gekennzeichnet, daß er zur therapeutischen Behandlung und/oder zur Diagnose verwendet wird.

200. Kit nach einem der Ansprüche 195 bis 199, dadurch gekennzeichnet, daß er in vivo zur Anwendung gelangt.

201. Kit nach Anspruch 200, dadurch gekennzeichnet, daß er bei Menschen und/oder Tieren verwendet wird.

202. Kit nach einem der Ansprüche 195 bis 199, dadurch gekennzeichnet, daß er in in vitro-Systemen verwendet wird.

203. Kit nach einem der Ansprüche 195 bis 199 und 202, dadurch gekennzeichnet, daß er in/an Kulturen verwendet wird, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die Zellkulturen, Gewebekulturen, Organkulturen und Kombinationen derselben umfaßt.

204. Verfahren zur Geweberegeneration, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines/eine der in den Ansprüchen 1 bis 11 und 160 bis 173 definierten Gene/Sequenzen in dem zu regenerierenden Gewebe exprimiert wird.

205. Verfahren zur Geweberegeneration, gekennzeichnet durch die folgenden Schritte:

- a) Bereitstellen von Zellen, die als Zielzellen bezeichnet werden;
- b) Einführen von mindestens einem/einer der in den Ansprüchen 1 bis 11 und 160 bis 173 definierten Gene/Sequenzen in die Zielzellen;
- c) Induktion der Expression von mindestens einem/einer der in den Ansprüchen 1 bis 11 und 160 bis 173 definierten Gene/Sequenzen in den Zielzellen; und optional
- d) Kultivieren der Zielzellen.

206. Verfahren nach Anspruch 205, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Kultivierung der Zielzellen mindestens eines/eine der in den Ansprüchen 1 bis 11 und 160 bis 173 definierten Gene/-Sequenzen exprimiert wird.

207. Verfahren nach Anspruch 205 oder 206, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines/eine der in den Ansprüchen 1 bis 11 und 160 bis 173 definierten Gene/Sequenzen in vitro in die Zielzellen eingeführt wird mittels eines Verfahrens, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die Transfektion, Mikroinjektion, Elektroporation, Gentransfer mittels Liposomen und Agenzien-vermittelte Transformation umfaßt.

208. Verfahren nach einem der Ansprüche 205 bis 207, dadurch gekennzeichnet, daß die Induktion der Expression und/oder die Expression beeinflußt wird durch mindestens ein Mittel wie definiert in den Ansprüchen 174 bis 176 und/oder 177 bis 181 und/oder mindestens ein Translationsprodukt wie definiert in Anspruch 182 und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel wie definiert in den Ansprüchen 183 bis 185.

209. Verfahren nach einem der Ansprüche 205 bis 208, dadurch gekennzeichnet, daß die Zielzellen von einem tierischen Orga-

nismus, einschließlich des Menschen, stammen.

210. Verfahren nach einem der Ansprüche 205 bis 208, dadurch gekennzeichnet, daß die Zielzellen von einem tierischen Organismus, nicht jedoch vom Menschen, stammen.

211. Verfahren nach einem der Ansprüche 205 bis 210, dadurch gekennzeichnet, daß die Zielzellen einen anderen Zelltyp darstellen, wie die im zu regenerierenden Gewebe enthaltenen Zelltypen.

212. Verfahren nach einem der Ansprüche 205 bis 210, dadurch gekennzeichnet, daß die Zielzellen einen Zelltypen darstellen, wie er im zu regenerierenden Gewebe enthalten ist.

213. Verfahren nach einem der Ansprüche 205 bis 212, dadurch gekennzeichnet, daß die Zielzellen unter dem Einfluß von mindestens einem/einer der in den Ansprüchen 1 bis 11 und 160 bis 173 definierten Gene/Sequenzen zu pluripotenten Stammzellen (ent-)differenzieren.

214. Verfahren nach einem der Ansprüche 205 bis 213, dadurch gekennzeichnet, daß die Zielzellen mit anderen Zellen und/oder Zelltypen co-kultiviert werden.

215. Verfahren nach Anspruch 214, dadurch gekennzeichnet, daß die zur Co-Kultivierung verwendeten Zellen und/oder Zelltypen auf den Differenzierungszustand der Zielzellen Einfluß nehmen.

216. Verfahren nach einem der Ansprüche 205 bis 215, dadurch gekennzeichnet, daß die Zelllinien bereitgestellt werden durch Entnahme von Material aus einem Organismus, wobei das Material ausgewählt ist aus der Gruppe, die zellhaltige biologische Flüssigkeiten, Zellen, Einzelzellen, Gewebe und Organe umfaßt.

- 146 -

217. Verfahren nach einem der Ansprüche 205 bis 216, dadurch gekennzeichnet, daß nach Einführen von mindestens einem/einer der in den Ansprüchen 1 bis 11 und 160 bis 173 definierten Gene/Sequenzen in die Zielzellen, diese Zielzellen in einen tierischen Organismus eingebracht werden.

218. Verfahren nach Anspruch 217, dadurch gekennzeichnet, daß nach Einführen von mindestens einem/einer der in den Ansprüchen 1 bis 11 und 160 bis 173 definierten Gene/Sequenzen in die Zielzellen dessen/deren Expression in den Zielzellen induziert wird, bevor die Zielzellen in einen tierischen Organismus eingebracht werden.

219. Verfahren nach Anspruch 217, dadurch gekennzeichnet, daß nach Einführen von mindestens einem/einer der in den Ansprüchen 1 bis 11 und 160 bis 173 definierten Gene/Sequenzen in die Zielzellen dessen/deren Expression in den Zielzellen induziert wird, nachdem die Zielzellen in einen tierischen Organismus eingebracht wurden.

220. Verfahren nach einem der Ansprüche 217 bis 219, dadurch gekennzeichnet, daß die in einen tierischen Organismus eingebrachten Zielzellen in einem differenzierten und/oder differenzierungskompetenten Zustand sind.

221. Verfahren nach einem der Ansprüche 217 bis 220, dadurch gekennzeichnet, daß der tierische Organismus ein menschlicher Organismus ist.

222. Verfahren nach einem der Ansprüche 217 bis 221, dadurch gekennzeichnet, daß der Organismus, in den die Zielzellen eingebracht werden, identisch ist mit dem Organismus, aus dem die Zielzellen entnommen wurden.



223. Verfahren nach einem der Ansprüche 217 bis 221, dadurch gekennzeichnet, daß der Organismus, in den die Zielzellen eingebracht werden, von dem Organismus, aus dem die Zielzellen stammen, verschieden ist.

224. Verfahren nach Anspruch 204, dadurch gekennzeichnet, mindestens ein Gen/eine Sequenz wie definiert in den Ansprüchen 1 bis 11 und 160 bis 173 in das im Organismus befindliche, zu regenerierende Gewebe und/oder die entsprechenden Zellen eingeführt wird.

225. Verfahren nach Anspruch 224, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Gen/eine Sequenz wie definiert in den Ansprüchen 1 bis 11 und 160 bis 173 in das zu regenerierende Gewebe und/oder die entsprechenden Zellen unter Verwendung von gentechnologischen Verfahren eingeführt wird.

226. Verfahren nach einem der Ansprüche 224 und 225, dadurch gekennzeichnet, daß das eingeführte Gen bzw. die eingeführte Sequenz exprimiert wird.

227. Verfahren nach einem der Ansprüche 224 bis 226, dadurch gekennzeichnet, daß die Expression des eingeführten Gens bzw. der eingeführten Sequenz beeinflußt wird durch mindestens ein Mittel wie definiert in den Ansprüchen 174 bis 176 und/oder 177 bis 181 und/oder mindestens ein Translationsprodukt wie definiert in Anspruch 182 und/oder mindestens ein die Expression stimulierendes Mittel wie definiert in den Ansprüchen 183 bis 185.

228. Verfahren nach einem der Ansprüche 204 bis 227, dadurch gekennzeichnet, daß das zu regenerierende Gewebe aus der Gruppe ausgewählt ist, die mesenchymales Gewebe umfaßt.

229. Verfahren nach Anspruch 228, dadurch gekennzeichnet, daß das mesenchymale Gewebe ausgewählt ist aus der Gruppe, die Knorpelgewebe, Muskelgewebe, Fettgewebe und Binde- und Stützgewebe umfaßt.

230. Verwendung mindestens einer der Sequenzen gemäß den Ansprüchen 1 bis 11 zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

231. Verwendung mindestens eines MAG-Gens zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

232. Verwendung von mindestens einem High Mobility Group Protein-Gen zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

233. Verwendung nach Anspruch 232, dadurch gekennzeichnet, daß das High Mobility Group Protein-Gen aus der Gruppe ausgewählt ist, die das HMGI-C-Gen und das HMGI-Y-Gen umfaßt.

234. Verwendung nach einem der Ansprüche 231 bis 233, dadurch gekennzeichnet, daß Sequenzen verwendet werden mit essentiell gleicher Nukleinsäuresequenz wie diejenige der in den Ansprüchen 231 bis 233 definierten Gene.

235. Verwendung nach einem der Ansprüche 231 bis 235, dadurch gekennzeichnet, daß Sequenzen verwendet werden mit im wesentlichen funktionell gleicher Nukleinsäuresequenz wie diejenige der in den Ansprüchen 231 bis 233 definierten Gene.

236. Verwendung nach einem der Ansprüche 231 bis 235, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Ansprüchen 231 bis 235 definierten Gene bzw. Sequenzen mindestens eine Sequenz aufweisen, die für einen DNA-bindenden Anteil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

237. Verwendung nach Anspruch 236, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Ansprüchen 231 bis 236 definierten Gene bzw. Sequenzen keine Sequenz aufweisen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert.

238. Verwendung nach Anspruch 236, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Ansprüchen 231 bis 236 definierten Gene/Sequenzen eine oder mehrere Sequenzen  $S_r$  aufweisen, die diejenige Sequenz bzw. diejenigen Sequenzen ersetzt/ersetzen oder ergänzt/ergänzen, die für den Protein-bindenden Teil des korrespondierenden Translationsproduktes bzw. der korrespondierenden Translationsprodukte codiert/codieren.

239. Verwendung nach Anspruch 238, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz  $S_r$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die andere Sequenzen des menschlichen Genoms, Sequenzen anderer (Spender-)Organismen und artifizielle Sequenzen und Kombinationen davon umfaßt.

240. Verwendung nach einem der Ansprüche 230 bis 239, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen als Doppelstrang und/oder codierender und/oder nicht-codierender Einzelstrang und/oder cDNA vorliegen.

241. Verwendung nach einem der Ansprüche 230 bis 240, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen nativ und/oder mutiert und/oder fragmentiert oder nicht fragmentiert vorliegen.

242. Verwendung nach Anspruch 241, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen mindestens einen Promotor und/oder mindestens ein Enhancer-Element und/oder mindestens ein Transkriptionsterminationselement und/oder mindestens ein Resistenzgen und/oder mindestens ein anderes Markierungsgen auf-

weisen.

243. Verwendung nach einem der Ansprüche 230 bis 242, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines der Gene/eine der Sequenzen in einem Wirtssystem cloniert vorliegt.

244. Verwendung nach einem der Ansprüche 230 bis 243, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. Sequenzen in mindestens einer Kopie vorliegen.

245. Mittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen, gekennzeichnet durch mindestens ein Mittel  $M_{SAT}$ , das aus der Gruppe ausgewählt ist, die sense DNA, sense RNA, sense cDNA, antisense DNA, antisense RNA und antisense cDNA und Kombinationen davon, als Einzelstrang und/oder als Doppelstrang, umfaßt, wobei die Sequenz des Mittels  $M_{SAT}$  zu einer Sequenz oder mehreren der Sequenzen wie definiert in den Ansprüchen 1 bis 11 und 231 bis 244 und/oder dem entsprechenden Transkript/den entsprechenden Transkripten korrespondiert.

246. Mittel nach Anspruch 245, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz der in den Ansprüchen 1 bis 11 und 231 bis 244 definierten Sequenzen bzw. der entsprechenden Transkripte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt.

247. Mittel nach Anspruch 245 oder 246, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz des Mittel  $M_{SAT}$  nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt.

248. Mittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen, gekennzeichnet durch mindestens ein Mittel  $M_{PAT}$ , das ausgewählt ist aus der Gruppe, die polyklonale Antikörper, monoklonale Antikörper und Fragmente und Derivate derselben umfaßt, wobei das Mittel  $M_{PAT}$  gerichtet ist gegen eine Sequenz oder mehrere der Se-

quenzen wie definiert in den Ansprüchen 1 bis 11 und 231 bis 244 und/oder das entsprechende Transkript/die entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen.

249. Mittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen, gekennzeichnet durch mindestens ein Mittel  $M_{PAT}$ , das ausgewählt ist aus der Gruppe, die polyklonale Antikörper, monoklonale Antikörper und Fragmente und Derivate derselben umfaßt, und wobei das Mittel  $M_{PAT}$  gerichtet ist gegen ein oder mehrere Translationsprodukte einer oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in den Ansprüchen 1 bis 11 und 231 bis 244 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert oder nicht glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert vorliegt/vorliegen.

250. Mittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen, gekennzeichnet durch mindestens ein Translationsprodukt einer Sequenz oder mehrerer der Sequenzen wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11 und 231 bis 244 und/oder des entsprechenden Transkripts bzw. der entsprechenden Transkripte, das/die nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment vorliegt/vorliegen und wobei das besagte Translationsprodukt bzw. die besagten Translationsprodukte nativ oder mutiert und/oder vollständig oder als Fragment und/oder glycosyliert, teilweise glycosyliert und/oder phosphoryliert oder nicht phosphoryliert und/oder chemisch modifiziert oder nicht chemisch modifiziert vorliegt/vorliegen.

251. Mittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen, gekennzeichnet durch mindestens ein Mittel  $M_{JAT}$ , welches ein Expressions-

inhibitor ist, der für eine oder mehrere der Sequenzen wie definiert in den Ansprüchen 1 bis 11 und 231 bis 244 eine, verglichen mit anderen Genen des entsprechenden genetischen Systems, erhöhte Spezifität aufweist.

252. Mittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen, gekennzeichnet durch mindestens ein Mittel  $M_{JAT}$ , welches ein Expressionsinhibitor ist, der spezifisch ist für mindestens eine der Sequenzen wie definiert in den Ansprüchen 1 bis 11 und 231 bis 244.

253. Mittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen nach einem der Ansprüche 245 bis 252, dadurch gekennzeichnet, daß der zu behandelnde Tumor Expression eines Gens aufweist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die MAG-Gene, High Mobility Protein-Gene, HMGI-C-Gene, HMGI-Y-Gene sowie deren Derivate umfaßt.

254. Verwendung mindestens eines der Mittel nach einem der Ansprüche 245 bis 253 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren.

255. Verwendung nach Anspruch 254, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel zur Behandlung von Tumorarten verwendet wird, die die Expression eines Gens aufweisen, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die MAG-Gene, High Mobility Group Protein-Gene, HMGI-C-Gene, HMGI-Y-Gene sowie deren Derivate umfaßt.

256. Verwendung mindestens eines der Mittel nach einem der Ansprüche 245 bis 253 zur Behandlung von Tumorarten, die Expression eines Gens aufweisen, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die MAG-Gene, High Mobility Group Protein-Gene, HMGI-C-Gene, HMGI-Y-Gene sowie deren Derivate umfaßt.

1/8

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	150
AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	200
AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	AGGAAATGGA	250
ATAAACAGGA	TTCCCAGGAG	TGACTTGTTT	CTGAATGACT	TGGAAGTCAA	300
AAGGAAGAGT	CCGTTTCTCC	AGTAACAAAA	GTCTGCCTGA	CAAGAGGCTC	350
TAAGCTGTCC	TGGATGCCAA	TCTTTGTGCC	GACTACTTTA	CAGTGATTGA	400
TTGCTCATAC	TTCACGGCAA	CCCTGTGGAA	TAGATAACAT	CATCATCCCC	450
CTTTTACTG	AGGTGTGGGG	AAGTTACCTC	TATTGCCCAT	GATCATAGTT	500
TAGCTGGCGC	TGCTTTATAA	AAGAATGAAT	GAATAAATTA	ATGAATGAAA	550
AAAAAAAAAA	AAAAAA				566

Fig. 1 aus 19

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGW	150
AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	200
AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	AGGAAATGGW	250
ATAAACAGGA	TTCCCAGGAG	TGACTTGGYT	CTGAATGACT	TGGAAGTCAA	300
AAGGAAGAGT	CCGYTCTCC	AGTAACAAAA	GTATGCCTGA	CAAGAGGCTC	350
TAAGCTGTCC	TGGATGCCAA	TCTTTGTGCC	GACTACTTTA	CAGTGATTGA	400
TTGCTCATAC	CTCACGGSAA	CCCTGTGGTA	TAGATAACAT	CATCATCCCC	450
CCTTTTACTG	AGGTGTGGGG	AAGTTTATCT	CTATTGCCCA	TGATCATAGT	500
TTAGCTGGCG	CTGCTTTATA	AAAGAATGWA	TGWAGAAATT	AATGWATGAA	550
AAAAAAAAAA	AAAAAAAAAA	AAAAAAAAAA	AAAAAAAAAA	AAAAAAAAAGA	600
TGTCGACGGA	TCCTT				615

Fig. 2 aus 19

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	150
GGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	200
AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	AGGAAATGGA	250
AGAAGACAGG	AATGTCAGGC	CTCTGAGCTC	AAGCTAAGCC	ATCATATCCC	300
CTGTGACCTG	YATGTATACA	TCCAGATGGC	CTGAAGCAAC	TGAAGCATCC	350
ACAAAAGAAG	TGCAAATAGC	CAGGTCCTGC	CTTAGSTTGA	CGACATTCCA	400
CCATTGTGAC	CTGTTCTCTG	CGCACCCCTA	CTGATCAATT	GACCTTATGA	450
CAATACACCC	TCCCCGCCCT	TGAGATAATG	TACTTTGAGA	TATYCCCCCT	500
ACCCTTGAGA	AGGTACTTTG	TGATATTTCC	CCACCCTTGA	GAAGGTAATT	550
TGTGATATTC	TCCCACCCTT	GAGAAGTTAC	TTTGTGATAT	TCCCCACCC	600
TTGAGAAGGT	ACTTTGTGAT	ATTCCCCCAC	CCTTGAAAAG	GTAATTTGTA	650
ATACTCTCCC	TGCCCTTGAG	AATGTACTTT	GTGAGATCTA	CCCCCTGCTC	700
CTAACTCAAC	CGCCTATCCC	AAACCTATAA	GAACCTAACG	TAATCCCACC	750
ACACTTTGCT	CACCTCTTTT	TCAGACTCAG	CCCACCTGCA	CCCAGGTGAT	800
TAAAAAGCTT	TATTGCTCAC	ACAAAAAATA	AAAAGATGTC	GACGGATCC	849

Fig. 3 aus 19

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACTCAGGGGA	150
AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	200
AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	AGGAAATGGC	250
CACAACAAGT	TGTTTCAGAAG	AAGCCTGCTC	AGGTTCATGC	TGGAGGATGA	300
ACCATTGCCA	GCAGCCGGAA	CGACTGCCAG	CGACTCCTGC	TTCCTTTGCT	350
CTACCTTCTC	TACCCTATCC	TTAATATTAT	TACAGGAGCA	AGCCTCCATT	400
GACTTTCTGT	TCCCTAAACA	GGCATGACGC	TACTATTTTC	CCTTTCCACA	450
GATAATACTT	CAAAAAGAGT	TCGTAAGTTA	CCCAATGCCA	AATATATAAA	500
ATTGGCATAT	TAATTGCAT	GCATCTACTA	CGTGTAGCTA	AGATTCAAAT	550
TTCTCAGCAA	GGTCTTCATT	ATCCAGCCTA	ACCTAACTTT	CACCAATCTC	600
CTCAAAATTT	GTATTCCAGC	CTTGATGAAT	TTATCTTCCT	GCAATAAAGA	650
ATATTTGCTG	TCAAAAAAAA	AAAAAAAAG	ATGTCGACGG	ATCCTTTAGT	700
AGTAGTAGGC	GGCCGCTCTA	GAGGATCCAA	GCTTACGTAC	GCGTGCATGC	750
GACGTCATAG	CTCTTCTATA	GTGT			774

Fig. 4 aus 19

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	GGTATTAAGA	AGAGAGAAAG	AATCTGAGAA	150
ATTATGGCGT	ACTCAACTGT	GGACAGCTGA	AAGTCTGGCA	TAGCGTGCCC	200
TCATCATCAC	AAATGGGCTC	GCATTACAAG	CTACACTTAT	TTGACAACCTA	250
TCAGCATTTG	TCAACCGGCA	CTCAGATTTG	AAGACTCATT	TCACAGCTGG	300
AGCAAGAGAA	GACAGGAAGG	AAAAATCAGA	GTAAGGTTTC	AATGAGTTTC	350
TGCAAATTCT	CAGAAGTTTT	GCTGCCACTC	AGTGTACAAA	TAACAAAAAG	400
AAATAAAAAAT	AGCTGATATT	TACTAAACAA	AAAAAAAAAA	GATGTCGACG	450
GATCCTTTAG	TAGTAGTAGG	CGCCCGCTCT	AGAGGATCCA	AGCTTACGTA	500
CGCGTG					506

Fig. 5 aus 19

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	150
AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	200
AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	AGGAAATGGC	250
CTACTATTGC	ACTTTGCACA	CACTGGATAA	ACATCTGCTG	AATGAGTGGA	300
CAATAAAACA	GAAGCAWATT	TGTTCTAAAA	AAAAAAAAAA	AAAAAAAAAA	349

Fig. 6 aus 19



ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	150
AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	TCTAAAGCAG	CTCAAAGGAA	200
AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	AGGAAATGGG	250
ACAATCTACT	ACCAAGAACC	AGCTCCAAGA	AGAAAACATC	TCTGGGAAAC	300
AGTACCAAAA	GGAGTCACTG	AATTGTCATT	GGAGGAGTCC	AGGATAGCTC	350
TTCATGTTAT	TTTCACCTTG	AGGAATTGTC	CATTACATCT	ATGAGCCTTA	400
TGTGTGGCTT	TCTCCGATAT	AGAAACCTAT	CAGGTGTCTT	TTAGATCATT	450
TTCAAAACAC	TGGCTTTATT	CTTTCTTATG	TTTCCAACCT	GAAGTCTGCA	500
TCCCAAGATG	TAGTTTCACT	GCTACCCCAT	ATGGCACCCCT	CGTACGAATT	550
TGAAAAAAGT	ACTCACTCTA	GGCACATGCA	GAGCCATGCC	TGCGGGGACA	600
GCTTAGAGAG	TAGAGGGTGG	GCTGAACTCC	AGTTACTCTC	GTACAGGGAT	650
CCACCTTTTT	GCAGAAATCA	CAGTGTGGCT	ATGGTGTGGT	TTGATTTTCAT	700
AAAACAGATG	CTTAAAAAAG	TAAAAAATAA	AAAAAATAA		739

Fig. 7 aus 19

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	150
AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	TCTAAAGCAG	CTCAAAGGAA	200
AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	AGGAAATGGG	250
TGGACAGGAA	GTAGAATTTA	TTGCTGTAGT	AATGGCTTCT	GGAGAAATGG	300
CAGAAATCAA	TGAGAATTAG	CCAAACCAAT	TCCATGAACA	ATTCCGGTAA	350
GTCATGTCCT	CTCCATTTCT	GCAAGTCAGG	ATTAGGCTGC	TTCAGCTCAC	400
ACTCCAGTGC	TCCAACAAT	AGAGAAAAGA	AACATTCTCT	ATGCCTCTTG	450
AACTGCCCTG	CTGTAAAATC	CATATGTTGA	AAACATCTTA	AGGCACTCCA	500
ATAACAATC	TTCTTTTTCG	AAAAAATAA	AAA		533

Fig. 8 aus 19

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	CACCCAGGGG	150
CAAGGCCCAA	WGGCAGCAAA	AACAAGAGTC	CCTCTAAAGC	AGCTCAAAAG	200
AAAGCAGAAG	CCACTGGAGA	AAAACGGCCA	AGAGGCAGAC	CTAGGAAATG	250
GCCTACTATT	GCACTTTGCA	CACACTGGAT	AAACATCTGC	TGAATGAGTG	300
GACAATAAAA	CAGAAGCAAA	TTTGTCTTAA	AAAAAATAA	AAAAAAGCWT	350
GTCGACGG					358

Fig. 9 aus 19

4/8

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	150
GGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	200
AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	AGGAAATGGA	250
AGAAGACAGG	AATGTCAGGC	CTCTGAGCTC	AAGCTAAGCC	ATCATATCCC	300
CTGTGACCTG	YATGTATACA	TCCAGATGGC	CTGAAGCAAC	TGAAGCATCC	350
ACAAAAGAAG	TGCAAATAGC	CAGGTCCTGC	CTTAGSTTGA	CGACATTCCA	400
CCATTGTGAC	CTGTTCCCTG	CGCACCCCTA	CTGATCAATT	GACCTTATGA	450
CAATACACCC	TCCCCGCCCT	TGAGATAATG	TACTTTGAGA	TATYCCCCCT	500
ACCCTTGAGA	AGGTACTTTG	TGATATTTCC	CCACCCTTGA	GAAGGTACTT	550
TGTGATATTC	TCCCACCCTT	GAGAAGTTAC	TTTGTGATAT	TCCCCCACCC	600
TTGAGAAGGT	ACTTTGTGAT	ATTCCCCCAC	CCTTGAAAAG	GTACTTTGTA	650
ATACTCTCCC	TGCCCTTGAG	AATGTACTTT	GTGAGATCTA	CCCCCTGCTC	700
CTAACTCAAC	CGCCTATCCC	AAACCTATAA	GAACCTAACG	TAATCCCACC	750
ACACTTTGCT	CACCTCTCTT	TCAGACTCAG	CCCACCTGCA	CCCAGGTGAT	800
TAAAAAGCTT	TATTGCTCAC	ACAAAAAATA	AAAAGATGTC	GACGGATCCT	850

Fig. 10 von 19

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	150
AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	200
AGCAGGAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	AGGAAATGGG	250
TTAAGAAATT	GTCACTGCCA	CCCCAACCTT	CAGCAAAAAC	CACCCTGATC	300
AATCCGCAGC	CATCAACACT	GAGGCAAGAC	CCTCCTTCAC	CAGCAAAAAG	350
ATTACGACTC	ACTGAAGGTT	CAGATGATCA	TTAGCATTTT	CTAGCAATAA	400
AGTATTTTTA	ATTAAGGTAA	AAAAAAAAAA	AAAAAGATGT	CGACGGATCC	450
TTTAGTAGTA	GGCGGCCGCT	CTAGAGGATC	CAAGCTTACG	TACGCGTGCA	500
TGCGACGTCA	TAGCTCTTCT	ATAGTGTCAC	CTA		533

Fig. 11 von 19

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	150
AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAGGAGTCCC	TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	200
AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	AGGAAATGGA	250
AATACAAAAA	TACATCTCAA	AATTCGTAAA	AAATCTGAAA	GGACCCTCTA	300
TGGCCAAAAT	AATCTTGAAG	AAGATGAAAA	AAGTTGAAGA	ATGCACACTT	350
CCTAATTTCT	ACTTACCAGT	ATTCTACAGT	AATCATTGTG	GAACCTATTAA	400
TAGCATACAG	ACATATTAGA	CTAACAGAAT	GGAATAGAGG	GCCCCAAAAT	450
AAATGCCAGC	ATATATGGNC	AAACGAAAAA	AAAAAAAAAA	AAAAAAAAAA	500
AAAAAAAAAA	AGATGTCGAC	GGATCCTT			528

Fig. 12 von 19

5/8

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	150
AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	200
AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	AGGAAATGGC	250
CACAACAAGT	TGTTCAGAAG	AAGCCTGCTC	AGGTCAATGT	TGCCTTGCCT	300
GGGAAGGACC	ACCCGGGCAA	TCTTATATAT	CTACTGYTCT	CTAAAAATGC	350
CACTTAGAAG	AGAATTGAAA	CTTCCAAACA	CATGAAAGGA	TCCAAGGAAA	400
GTGTCTTCAA	ACAATTACAT	ATGAGCTTTA	AGTGGAATAA	AAACAGAGTT	450
ACCATGAAAA	AAAAAAAAAA	AAAAAAAAAG	ATTGACGGA	TCCTT	495

Fig. 13 von 19

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTAAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	150
AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	200
AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	AGGAAATGGC	250
CACAACAAGT	TGTTCAGAAG	AAGCCTGCTC	AGGAGGAAAC	TGAAGAGACA	300
TCCTCACAAG	AGTCTGCCGA	AGAAGACTAG	GGGGCGCCAA	CGTTTCGATTT	350
CTACCTCAGC	AGGAGTTGGY	ATCTTTTGAA	GGGAGAAGAC	ACTGCAGTGA	400
CCACTTATTC	TGGGCTCTTT	CTCCACACCC	ACCCTCAAGG	CTACCTCTAT	450
CTCCACCTAG	CCTCTTAATA	TCTCCACCAA	AGAGCAAATC	AGTTGACTGA	500
AGTCCCAGCT	ACTCAGGAGA	CTGAAGCAGG	AGAATCACTT	GAACCTGGGA	550
GGCGGAGGTT	GCACTGAGCC	GAGATCACGC	CACCGCACTC	CAGCCTGGGC	600
AACAGAGCGA	GACTCCATCT	AACAATAATA	ACAATAAAGC	TATTGRCCAA	650
AAAAAAAAAA	AAAAAAAAAA	AAGATGTCGA	CGGATCCTT		689

Fig. 14 von 19

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	150
AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	TCTAAAGCGG	CTCAAAAGAA	200
AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	AGGAAATGGC	250
CACAACAAGT	TGTTCAGAAG	AAGCCTGCTC	AGGACTGACT	CAAGATACTC	300
ATGAACGTGG	AAAACCTCCTA	AATGTGTCAT	TCTGAGTTCC	TGAGAAGTTG	350
AACATACACA	GATGACAAAG	AAGAATGCCA	TTTAGCCATA	ACTACCCTTT	400
CTAGATTACC	AAGTATTTGT	AGGTTTATTG	GCAAGATAGC	TT	442

Fig. 15 von 19

6/8

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	150
AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	200
AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	AGGAAATGGA	250
ATAAACAGGA	TTCCCAGGAG	TGACTTGTTT	CTGAATGACT	TGGAAGTCAA	300
AAGGAAGAGT	CCGTTTCTCC	AGTAACAAAA	GTATGCCTGA	CAAGAGGCTC	350
TAAGCTGTCC	TGGATGCCAA	TCTTTGTGCC	GTWCTACTTT	ACAGGTGATT	400
GATTGCTCAT	ACTTCACGGC	AACCCTGTGG	AATAGATAAC	ATCATCATCC	450
CC					452

Fig. 16 von 19

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	150
AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	200
AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	AGGAAATGGG	250
AGGAGTTTTA	CATTGCAGCT	TAGAAGCCTT	TCTTCCAATA	GCAGAGATTT	300
GGTGTCTATG	GGTGTTCATC	AGTTTGAAAA	GAAGTATTTT	TGCTGTTTGC	350
CTCAAGATGT	ACATACAGAG	ATGTGCTGAT	TCTCAGAACT	TCTATAGAAT	400
TCCATTAGCC	AGTCCTGCCA	ATTGAAATTT			430

Fig. 17 von 19

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGGAGCA	AGAACCAACC	GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	150
GTACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	200
AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	AGGAAATGGA	250
AGAAGACAGG	AATGTCAGGC	CTCTGAGCTC	AAGCTAAGCC	ATCATATCCC	300
CTGTGACCTG	CATGTATACA	TCCAGATGGC	CTGAAGCAAC	TGAAGATCCA	350
CAAAGAAGT	GCAAATAGCC	AGGTCTTGCC	TTAGCTGACG	ACATTCCACC	400
ATTGTGACCT	GTTCTGCCC	CACCCTAACT	GATCAATTGA	CCTTATGACA	450
ATACAC					456

Fig. 18 von 19

7/8

ATGAGCGCAC	GCGGTGAGGG	CGCGGGGCAG	CCGTCCACTT	CAGCCCAGGG	50
ACAACCTGCC	GCCCCAGCGC	CTCAGAAGAG	AGGACGCGGC	CGCCCCAGGA	100
AGCAGCAGCA	AGAACCAACC	GGTGAGCCCT	CTCCTAAGAG	ACCCAGGGGA	150
AGACCCAAAG	GCAGCAAAAA	CAAGAGTCCC	TCTAAAGCAG	CTCAAAAGAA	200
AGCAGAAGCC	ACTGGAGAAA	AACGGCCAAG	AGGCAGACCT	AGGAAATGGG	250
TCACAGTCAA	AGTGCCTCAG	AAGAACTCAT	AAGAATCATG	CAAGCTTCCT	300
CCCTCAGCCA	TTGATGGAAA	GTTCAGCAAG	ATCAGCAACA	AAACCAAGAA	350
AAATGATCCT	TGCGTGCTGA	ATATCTGAAA	AGAGAAATTT	TTCCTACAAA	400
ATCTCTTGGG	TCAAGAAAGT	TCTAGAATTT	GAATTGATAA	ACATGGTGGG	450
TTGGYTGAGG	GTAAGAGTAT	ATGAGGAACC	TTTTAAACGA	CAACAATACT	500
GCTAGCTTTC	AGGATGATTT	TTRAAAAATA	GATTCAAATG	TGTTATCCTC	550
TCTCTGAAAC	GCTTCCTATA	ACTCGAGTTT	ATAGGGGAAG	AAAAATCTAT	600
TGTTTACAAT	TATATCACCA	TTAAGGCAAC	TGCTACACCC	TGCTTTGTAT	650
TCTGGGCTAA	GATTCAATTA	AARCTAGCTG	CTCTTAAAAA	AAAAAAAAAA	700
AAAAAAGATG	TCGACGGATC	CTTTAGTAGT	AGTAGGCGGC	CGCTCTAGAG	750
GATCCAAGCT	TACGTACGCG	TGCATGCGAC	GTCATAGCTC	GTCTATA	797

Fig. 19 von 19

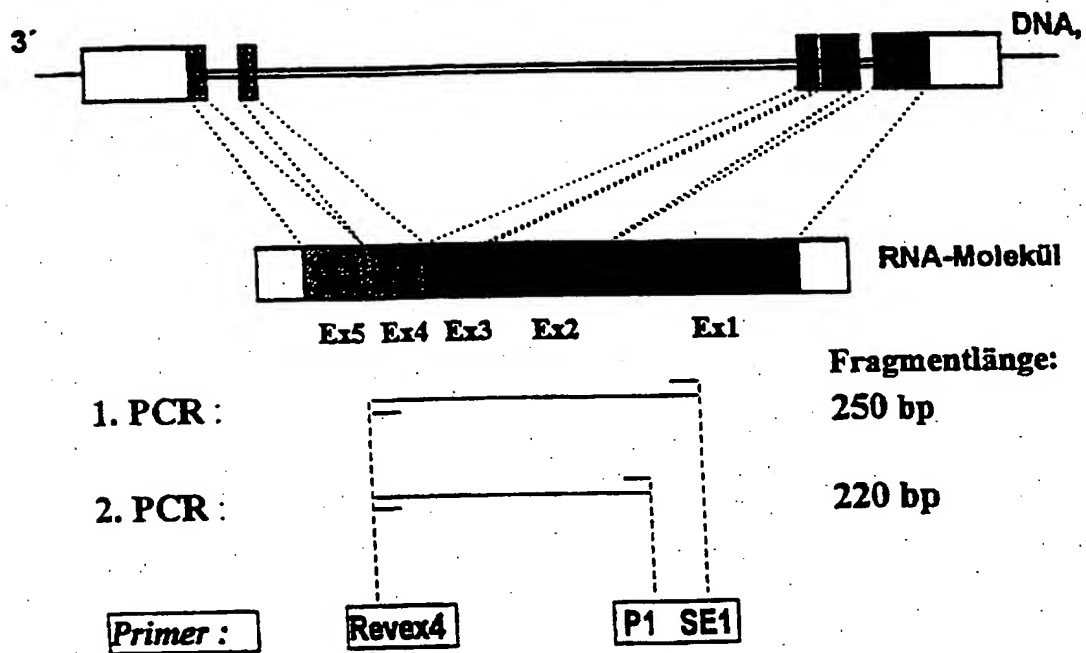


Fig. 20

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**